



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
T.K.H.K İSTANBUL FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Ayşe Özlem ÇOKAR

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA İNCE LİF
NÖROPATİSİ VARLIĞININ KUTANÖZ SESSİZ PERİYOT, R-R
İNTERVAL DEĞİŞKENLİĞİ VE SEMPATİK DERİ YANITI
YÖNTEMLERİ İLE ARAŞTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

DR. MUTLU MERCAN

TEZ DANIŞMANI
UZM.DR.SEFER GÜNAYDIN

NÖROLOJİ

İSTANBUL - 2017

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



Dr. Mutlu Mercan

İTHAF

Eşime ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime değer katan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda beni destekleyen, eğitimime ve tezime çok büyük katkısı olan değerli hocam Prof.Dr.Ayşe Özlem Çokar'a,

Tezimin her aşamasında bilgi ve deneyiminden faydalandığım, her türlü sıkıntıları birlikte aştığımız, göstermiş olduğu cesaretlendirici tavrıyla beni destekleyen tez danışmanım ve değerli büyüğüm Uzm.Dr. Sefer Günaydın'a,

Tezimin yapımı aşamasında klinikte yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr.Belgin Petek Balcı, Uzm.Dr. Hürtan Acar, Uzm.Dr. Özlem Selçuk ve diğer tüm uzman doktorlara,

Elektrofizyoloji açısından klinik deneyimlerini benimle paylaşan ağabeyim Uzm.Dr.Metin Mercan'a,

Zorlu asistanlık sürecinde beraber çalıştığımız tüm arkadaşlarıma,

Hayatımın her alanında yanımda olan, fedakarlıklarını esirgemeyen sevgili anneme, babama ve ablam Dr.Melike Mercan Başpınar'a

Üniversite ve uzmanlık eğitimim süresince anlayışını ve desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım Yrd.Doç.Dr. Çiğdem Mercan'a içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	İİ
İTHAF.....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLOLAR LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabet Tanımı	3
2.2. Diyabet Sınıflaması.....	4
2.3. Diyabet Tanı Kriterleri:.....	6
2.4. A1C ve glisemik hedefler	8
2.5. Diyabete ait komplikasyonlar:	9
2.5.1. Akut Dönem Komplikasyonlar	11
2.5.1.1. Diyabetik ketoasidoz	11
2.5.1.2. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum:	11
2.5.1.3. Laktik Asidozis	12
2.5.1.4. Hipoglisemi:	12
2.5.2. Kronik Dönem Komplikasyonlar:	13
2.5.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar:	13
2.5.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	14
2.6. Diyabetik Nöropati.....	15
2.6.1. Sinir Lifi Tipleri	16
2.6.2. Diyabetik Nöropati Sınıflaması	17
2.6.2.1. Distal Simetrik Polinöropati:.....	19
2.6.2.2. Diyabetik Radikülopleksus Nöropatisi (DRPN)	26
2.6.2.3. Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Nöropati (CİDP):	27

2.6.2.4. Akut Ağrılı Diyabetik Nöropati (İnce Lif Nöropatisi).....	27
2.6.2.5. Diyabetik Fokal Periferik Nöropati:.....	29
2.7. Diyabetik Nöropatide Kullanılan Tanısal Yöntemler:.....	30
2.7.1. Standart EMG yöntemleri:.....	30
2.7.1.1. Motor Sinir İletim Çalışmaları.....	30
2.7.1.2. Duyusal Sinir İletim Çalışmaları.....	30
2.7.1.3. Geç Yanıtlar:.....	30
2.7.1.4. İğne EMG.....	31
2.7.2. Kantitatif Duyusal Testler:.....	31
2.7.2.1. Termal Eşik.....	31
2.7.2.2. Ağrı İle İlişkili Uyandırılmış Potansiyeller:.....	32
2.7.2.3. Sinir Akson Refleksi /Flare Yanıtı:.....	32
2.7.3. Deri Biyopsisi:.....	32
2.7.4. Sinir Biyopsisi:.....	33
2.7.5. Korneal Konfokal (Eş odaklı) Mikroskopi.....	33
2.7.6. Sudomotor Disfonksiyon İle İlişkili Testler:.....	34
2.7.6.1. Sempatik Deri Yanıtı.....	34
2.7.6.2. Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Testi.....	35
2.7.6.3. Neuropad Test:.....	36
2.7.6.4. Sudomotor İnervasyon.....	36
2.7.7. Kardiyovasküler Otonomik Testler:.....	36
2.7.8. Kutanöz Sessiz Periyot.....	38
2.7.8.1. Genel Tanım.....	38
2.7.8.2. Kutanöz Sessiz Periyot'un Elde Edilme Yöntemleri.....	39
2.7.8.3. Kutanöz Sessiz Periyot Oluşum Mekanizması:.....	40
2.7.8.4. Kutanöz Sessiz Periyodun Topografik Dağılımı ve Klinik Kullanım Alanları.....	41
2.7.9. Diyabetik Nöropatide Nöropatik Ağrı ve Tarama Anketleri.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Elektrofizyolojik Çalışmalar:.....	45
3.1.1. Sinir İletim Çalışmaları.....	45
3.1.2. R-R İnterval Değişkenliği (RRIV).....	46
3.1.3. Sempatik Deri Yanıtı.....	47

3.1.4. Kutanöz Sessiz Periyot:	48
3.2. İstatistiksel Analiz:.....	49
4. BULGULAR.....	50
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	50
4.2. Sinir İletim Çalışmaları:.....	52
4.3. Sempatik Deri Yanıtı ve R-R İnterval Değişkenliği:	53
4.4. Kutanöz Sessiz Periyot	55
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR.....	71
KAYNAKLAR	72
FORMLAR	94
ETİK KURUL ONAYI.....	99
ÖZGEÇMİŞ	102

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması	5
Tablo 2: Diyabet Tanı Kriterleri	6
Tablo 3: Glisemik Hedefler.....	8
Tablo 4: Diyabet Komplikasyonları.....	10
Tablo 5: Numerik Olarak Sınıflandırma.	17
Tablo 6: Nöronların Farklı Etkenlere Duyarlılığı	17
Tablo 7: Diyabetik Nöropati Sınıflaması	18
Tablo 8: Diyabetik Nöropati Tiplerinin Karşılaştırılması	19
Tablo 9: Diyabetik Nöropati Tedavisinde Kullanılan Bazı İlaçlar ve Etki Mekanizmaları	25
Tablo 10: Çalışmaya Dahil Edilen Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Olguların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 11: Diyabetik Nöropatiye İlişkin Muayene Bulgularının Gruplar Arası Karşılaştırılması	51
Tablo 12: Gruplara Ait Duyusal Sinir İletim Çalışmalarının Karşılaştırılması.....	52
Tablo 13: Gruplara Ait Motor Sinir İletim Çalışmalarının Karşılaştırılması	53
Tablo 14: Gruplara Ait R-R interval Değişkenliği ve Sempatik Deri Yanıtların Karşılaştırılması	54
Tablo 15: Kontrol Grubuna Ait SDY Latans Ortalama Değerleri 2 Standart Sapma Üstü Anormallik Kriteri Olarak Kabul Edilerek Elde Edilen Sınır Değerlere Göre Hasta Gruplarının Değerlendirilmesi.....	55
Tablo 16: Kutanöz Sessiz Periyot Ölçümüne Ait Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırılması	56
Tablo 17: Üst ve Alt Eksteremiteye Ait Başlangıç Latansı ve Süre Değerlerinin Yaş,Hastalık Süresi ,NSS ,LANSS ,Üst ve Alt Eksteremiteye Ait Sempatik Deri Yanıtı Değerlerinin Karşılaştırılması	57
Tablo 18: 2 Standart Sapma Üstü Anormallik Kriteri Kabul Edilerek Elde Edilen Kontrol Grubuna Ait KSP Sınır Değerlerine Hasta Gruplarına Ait KSP Değerlerinin Karşılaştırılması	58
Tablo 19: Hasta Gruplarına Ait KSP Sürelerine Ait Median Değerler.....	59
Tablo 20:Hasta Gruplarından Elde Edilen Üst ve Alt Eksteremite KSP Median Değerlerine Göre KSP süresi Yüksek ve Düşük Olmak Üzere Sınıflanan İki Alt Grubun İstatistiksel Olarak SDY,KSP,R-R İnterval Değişkenliği,Yaş,Hastalık Süresi,NSS,LANSS Değerlerine Göre Karşılaştırılması	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:10 EMG Trasesinin Rektefiye Edilmesi Sonrası Alınan Ölçüm Örneği (222) ..	40
Şekil 2: Sempatik Deri Yanıtı Çalışması	48
Şekil 3: Kutanöz Sessiz Periyot Çalışması	49



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	: American Diabetes Association
Anti-VEGF	: Anti Vascular Endotelial Growth Factor
APB	: Abduktor Pollicis Brevis
CİDP	: Kronik İnflamatuar Demiyelizan Nöropati
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DRNP	: Diyabetik Retinopati
DRPN	: Diyabetik Radikülopleksus Nöropatisi
DSP	: Diyabetik Simetrik Polinöropati
ER	: Endoplazmik Retikulum
HCT	: Hemotokrit
HHD	: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
IFG	: Bozulmuş Açlık Glikozu
IGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
İENF	: İntra Epidermal Sinir Lifi
İLN	: İnce Lif Nöropatisi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KSP	: Kutanöz Sessiz Periyot
LANSS	: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
NCS	: Normal Sinir İletimi
NGSP	: National Glycohemoglobin Standardization Program
NPDR	: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati
NSS	: Nöropati Semptom Skoru
ODNV	: Optik Disk Neovaskülarizasyonu
RRIV	: R-R İnterval Değişkenliği
SDP	: Simetrik Distal Polinöropati

SDY : Sempatik Deri Yanıtı
ST : Duyusal Eşik (*Sensory Threshold*)
VKİ : Vücut Kitle İndeksi



ÖZET

Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda İnce Lif Nöropatisi Varlığının Kutanöz Sessiz Periyot, R-R İnterval Değişkenliği ve Sempatik Deri Yanıtı Yöntemleri İle Araştırılması

Mercan M. (2017).

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji İstanbul.

Periferik nöropati diyabetin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Diyabetik nöropati, hoş olmayan disesteziiden şiddetli ağrıya kadar değişen semptomlar dışında, ayak ülseri ve Charcot artropatisine neden olarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Nöropatolojide, myelinsiz sinir lifleri (*C-fibers*) ve A-delta liflerinin ilk başta etkilendiği, daha sonra kalın çaplı lif hasarının eklendiği bilinmektedir. Bu nedenle, gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından ince lif hasarının erken dönemde saptanması büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda yer alan 40 diyabetik hasta ve diyabet öyküsü bulunmayan 20 gönüllü bireyde, ince lif nöropatisi varlığı sempatik deri yanıtı, R-R interval değişkenliği ve kutanöz sessiz periyot yöntemleri ile araştırılmıştır. Sinir iletim çalışmaları her iki hasta grubunda normal sınırlar içinde saptanmıştır. Hasta grubu LANSS ağrı skalasına göre nöropatik ağrısı olan ve olmayan şeklinde iki alt gruba ayrılmıştır. Buna göre, nöropatik ağrısı olmayan diyabetik hastalarda, kontrol grubuna göre alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere KSP süresinde kısalma (üst ekstremitte $p=0,019$, alt ekstremitte $p=0,001$), nöropatik ağrısı bulunan diyabetik hastalarda ise kontrol grubuna göre KSP süresinde kısılmanın (üst ekstremitte $p=0,031$, alt ekstremitte $p=0,001$) yanında uzunluk bağımlı olarak alt ekstremitteye ait KSP latansında ($p=0,033$) uzama saptanmıştır. R-R interval değişkenliği değerlendirmesinde, hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Sempatik deri yanıtı değerlendirmesinde, nöropatik ağrılı hasta grubunda kontrol grubuna göre üst ekstremitteye ait SDY latansında uzama saptanmıştır ($p=0,003$). Fakat tanıya yönelik anormallikleri saptamada yetersiz olduğu düşünülmüştür. Sonuç olarak diyabetik hastalarda ince lif nöropatisinin değerlendirilmesinde KSP süre ve latansının kullanılabileceğini öngörmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Diabetes Mellitus, diyabetik polinöropati, ince lif nöropatisi, kutanöz sessiz periyot, sinir iletim çalışmaları

ABSTRACT

Peripheral neuropathy is one of the most common complications of diabetes mellitus. Diabetic neuropathy affects quality of life negatively by causing foot ulcers and Charcot arthropathy, in addition to symptoms ranging from unpleasant dysesthesia to severe pain. Neuropathologically, it is known that initially unmyelinated fibers (C-fibers) and A-delta fibers are first affected and then larger fibers damage is supervened. For this reason, early detection of small fiber injury is of great importance in terms of prevention of complications that may develop. In our study, 40 diabetic patients and 20 healthy controls, presence of small fiber neuropathy evaluated by sympathetic skin response, R-R interval variability and cutaneous silent period methods. Nerve conduction studies were within normal limits in both groups. The patient group was divided into two subgroups with and without neuropathic pain according to the LANSS pain scale. Accordingly, in diabetic patients without neuropathic pain, CSP duration was shorter than in the control group which is more evident in the lower extremities (upper extremity $p=0,019$, lower extremity $p=0,001$). When diabetic patients with neuropathic pain were compared with the control group, shortening of the CSP duration (upper extremity $p=0,031$, lower extremity $p=0,001$) and prolongation of the CSP latency of the lower extremity ($p=0,033$) were determined. In the evaluation of R-R interval variability, there was no difference between patient group and control group. In diabetic patients with neuropathic pain, the latency of sympathetic skin response was prolonged compared to the other groups (0,003). But it was insufficient in defining abnormality. In conclusion, the CSP latency and duration may be a useful tool in evaluating small neural fiber function in diabetic patients.

Keywords: Cutaneous silent period, diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, nerve conduction study, small-fiber neuropathy,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, tüm dünyada endokrin hastalıklar açısından en sık görülen, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında anormallikler ve bunlara eşlik eden klinik ve biyokimyasal bulgularla karakterize kronik bir hastalıktır. Toplumumuza ve dünyaya bakıldığında giderek sıklığı artan diyabet ve diyabete ait komplikasyonların yönetimi büyük önem taşımaktadır. Bu açıdan bakıldığında diyabetin en sık komplikasyonu olan diyabetik nöropatinin, hastalarda mortalite ve morbidite açısından en fazla risk artışına neden olduğu ve diyabetik bakım açısından büyük bir ekonomik yük oluşturduğu bilinmektedir (1,2). Yapılan çalışmalarda klinik ve subklinik nöropatinin, diagnostik kriterlere ve incelenen hasta popülasyonlarına bağlı olarak diyabetik hastaların %10 ile 100'ünde ortaya çıktığı tahmin edilmekte ve diyabetli hastaların yaklaşık %50'sinde nöropati gelişeceği bildirilmektedir (3-5). Birleşik Krallık'taki 6487 diyabetik hastayı kapsayan çok kesitli, çok merkezli bir çalışmada, diyabetik nöropatinin genel prevalansı %28.5 olarak saptanmıştır (6). Bu nedenlerden dolayı diyabetik nöropati gelişiminin önlenmesi veya erken dönemde saptanması önem taşımaktadır.

Diyabetik nöropatide farklı sinir türleri, farklı patolojik mekanizmalar (metabolik, iskemik, immünolojik ve kompresif) ile hasara uğramaktadır. Sınıflama, anatomik dağılımlarına (proksimal veya distal, simetrik veya asimetrik, fokal veya multifokal veya diffüz), klinik seyir (akut, subakut veya kronik), karakteristik özellikler (ağrılı veya ağrısız, duyusal, motor veya otonomik tutulum) veya patofizyolojiye göre yapılmaktadır. Genel olarak bakıldığında ise ilk başta miyelinli Aδ ve miyelinsiz C lifleri gibi ince sinir liflerinin etkilendiği, kalın sinir liflerinin tutulumunun daha sonra belirgin olarak oluştuğu düşünülmektedir. Bu nedenle diyabetin neden olduğu ağrı-ısı duyusundaki anormallikler, distezi, allodini, hiperaljezi gibi bulguların eşlik ettiği ince lif nöropatisinin erken dönemde saptanması açısından yapılacak olan tanısal testler büyük önem taşımaktadır.

İnce lif nöropatisinin değerlendirilmesinde bir çok yöntem belirtilmiştir. Bunlardan biri olan kutanöz sessiz periyot (KSP), derideki duyusal bir sinirin şiddetli uyarımının ardından istemli kasılmada ortaya çıkan kısa süreli duraklamadan oluşmaktadır. Bu açıdan yapılan çalışmalarda KSP süresindeki kısalma ve latansındaki

uzamanın, ince lif nöropatisi varlığı açısından anlamlı olabileceği yönünde görüş bildirilmiştir (7-9). Kullanılan diğer yöntemler ise periferik nöropatilerde otonomik fonksiyonun değerlendirilmesi adına uzun yıllardır kullanılan R-R interval değişkenliği ve sempatik deri yanıtı (SDY) çalışmalarıdır (10). Bu testlerden herhangi birinin diğerine üstünlüğüne dair kesin bir kanıt mevcut değildir. Bu testlerden R-R interval değişkenliği kardiyovagal fonksiyonun incelenmesinde, SDY ise sudomotor liflerin değerlendirilmesinde yardımcıdır. Subklinik dönemde ilk bulgu olabilen ve mortalite açısından bağımsız risk faktörü olan kardiyak otonomik nöropatinin, derin inspirasyona cevap olarak azalmış kalp hızı değişkenliği ile tespit edilebilmesi son derece önemlidir (11).

Bu çalışmada amaç, tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda klinik olarak nöropati semptom skoru (NSS) ve LANSS ağrı skoru kullanılarak, elektrofizyolojik olarak ise; standart sinir ileti çalışmaları normal sınırlarda saptanan hastalarda kutanöz sessiz peryot, R-R interval değişkenliği ve sempatik deri yanıtı yöntemleri kullanılarak ince lif nöropatisi varlığının araştırılması ve bu yöntemlerin ince lif nöropatisinin değerlendirilmesinde klinik kullanılabilirliğinin ve tanısal yararlılığının araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabet Tanımı

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, glisemik kontrolün ötesinde çok yönlü risk azaltma stratejileri ile sürekli tıbbi bakım gerektiren kompleks, kronik bir hastalıktır (11,12). Diyabet açısından hastalara verilen eğitim ve destek, akut komplikasyonların önlenmesi ve uzun vadede gelişebilecek komplikasyonların (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) riskini azaltmada kritik öneme sahiptir (11).

İstanbul Üniversitesi Tıp fakültesi ile T.C Sağlık Bakanlığı'nın Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezin katılımı ile gerçekleştirdiği Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması) 2011'de yayınlanmıştır. Bu çalışmaya göre Türkiye'de 20 yaş ve üzeri nüfus ele alındığında diyabet oranı %13.7 (6.503.027 kişi), bunlardan bilinen diyabetli birey sayısı 3.547.401 kişi (%54.6) ve yeni diyabetli birey sayısı 2.955.626 kişi (%45.5) olarak saptanmıştır. Sonuçlar, ülkemizde diyabetin en önemli toplum sağlığı sorunlarından biri olduğunu göstermektedir (13).

Amerikan Diyabet Birliği'nin 2017'de yayınladığı klavuzda diyabetin önlenmesi için en güçlü kanıt Diyabet Önleme Programı'ndan geldiği, yapılan çalışmada yoğun yaşam tarzı değişikliğinin tip 2 diyabet insidansını 3 yılda %58 oranında düşürebileceği bildirilmiştir (14). Diyabetten korunma için yaşam tarzı değişikliğinin etkisinin araştırıldığı 3 geniş çalışmada tip 2 diyabete dönüşüm oranının sürekli azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda Da Qing çalışmasında 20 yılda %43 (15), *The Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS) çalışmasında 7 yılda %43 (14) ve *U.S. Diabetes Prevention Program Outcomes Study* (DPPOS) çalışmasında 10 yılda %34 azalma saptanmıştır (16).

Diyabet açısından riskli olarak öngördüğü bireylere Diyabet Önleme Programı'nın önerdiği davranışsal ve yaşam tarzı değişikliğinin iki ana hedefi; Minimum 6 aylık sürede %7 kilo kaybı (Haftada 1-2 İbs) ve hafta başına 150 dakikalık yoğun aktiviteli yürüyüş olarak bildirilmektedir (17). Ayrıca tip 2 DM gelişme riski yüksek bireylerde kalori alımının azaltılması büyük önem taşımaktadır. Yapılan son

çalışmalar diyetle alınan yağ kalitesinin, total olarak alınan yağ miktarından daha önemli olduğunu göstermektedir (18-20). Yapılan bazı çalışmalarda monounsatüre yağ içeriğine sahip Akdeniz diyetinin tip 2 diyabetten korunmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir (21-23).

2.2. Diyabet Sınıflaması

Diyabete yönelik yapılan sınıflamalar etyoloji ve patogenezin daha iyi açıklanabilmesi adına yenilenmektedir. Diyabetin patofizyolojisinde, bazı hastalıklarda mutlak insulin eksikliği veya genetik bir nedene sekonder salınımında bozulmadan söz edilirken, bazılarında ise salgılanan insuline karşı gelişen direnç yer almaktadır. En son yapılan sınıflama Amerikan Diyabet Birliği'nin önerdiği üzere tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel diabetes mellitus ve diğer nedenler (genetik defektler, pankreasın ekzokrin fonksiyon bozuklukları, endokrinopatiler, ilaçlar vb.) 4 grupta incelenmiştir (24).

Tip 1 diyabet ve tip 2 diyabet gelişimi ve progresyonu önemli ölçüde farklılık gösterebilen heterojen hastalıklardır. Sınıflandırma, tedavinin belirlenmesi için önemlidir. Ancak bazı kişilerde teşhis anında açıkça tip 1 veya tip 2 diyabet ayrımı yapılamamaktadır. Ayrıca tip 2 diyabetin yalnızca erişkinlerde, tip 1 diyabetin yalnızca çocuklarda görüldüğüne dair geleneksel paradigma kabul görmemekte, her iki hastalığın iki grupta da oluşabilceği varsayılmaktadır (25). Bazen tip-2 diyabetli hastalar diyabetik ketoasidoz ile ortaya çıkabilirken, tip 1 diyabet tipik olarak poliüri-polidipsi yanında üçte bir oranında diyabetik ketoasidoz ile prezente olabilmektedir (26). Yetişkin başlangıçlı tip 1 diyabetlerde ise tipik semptomlar gözlenmeyip, klinik değişkenlik gösterebilmektedir. Bütün yaş gruplarda diyabetin tiplendirilmesi zorluklar barındırmasına rağmen tanıya yönelik elde edilecek kanıtlar zamanla daha belirgin hale gelmektedir.

Tablo 1: Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)	
A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) 9. Kromozom, CEL (MODY8) 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) 11. Kromozom, INS (MODY10) 8. Kromozom, BLK (MODY11) - Mitokondriyal DNA 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) - Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler - Leprechaunizm - Lipoatrofik diyabet - Rabson-Mendenhall sendromu - Tip A insülin direnci - Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları - Fibrokalkülöz pankreatopati - Hemokromatoz - Kistik fibroz - Neoplazi - Pankreatit - Travma/pankreatektomi - Diğerleri D. Endokrinopatiler - Akromegali - Aldosteronoma - Cushing sendromu - Feokromositoma - Glukagonoma - Hipertiroidi - Somatostatinoma - Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar - Atipik anti-psikotikler - Anti-viral ilaçlar β-adrenerjik agonistler - Diazoksid - Fenitoin - Glukokortikoidler α-İnterferon - Nikotinik asit - Pentamidin - Proteaz inhibitörleri - Tiyazid grubu diüretikler - Tiroid hormonu - Vacor - Statinler - Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları - Anti insülin-reseptör antikorları "Stiff-man" sendromu - Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar - Alström sendromu - Down sendromu - Friedreich tipi ataksi - Huntington korea - Klinefelter sendromu - Laurence-Moon-Biedl sendromu - Miyotonik distrofi - Porfiria - Prader-Willi sendromu - Turner sendromu - Wolfram (DIDMOAD) sendromu - Diğerleri H. Enfeksiyonlar - Konjenital rubella - Sitomegalovirus - Koksaki B - Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

2.3. Diyabet Tanı Kriterleri:

Diyabet tanısında açlık plazma glikoz düzeyi, 75gr glikoz ile standart OGTT ve HgbA1c değerleri kullanılmaktadır (27).

Tablo 2: Diyabet Tanı Kriterleri

	Aşkar DM	İzole IFG ^(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C^(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

** 2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir

*** Standardize metotlarla ölçülmelidir.

Glisemi venöz plazmada glikoz oksidaz yöntemi ile ‘mg/dl’ olarak ölçülür. ‘Aşkar DM’ tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken ‘İzole IFG’, ‘İzole IGT’ ve ‘IFG + IGT’ için her iki kriterin bulunması şarttır. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır (12).

Dünya Sağlık Örgütü’ne göre açlıkta kapiller tam kanın glikoz düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşittir. Toklukta ise kapiller kanda glikoz düzeyi, plazmadakinden yaklaşık olarak %11 daha düşük kabul edilmektedir. Hematokrite (Hct) bağlı olarak ise, Hct’si %55 olan bir kişide fark %15’e yükselirken, Hct’si %30 olan bir kişide bu fark %8’e inmektedir (28).

Tanıda kullanılan bir diğer A1C testi, NGSP tarafından onaylanmış ve Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Araştırması (DCCT)’nda standardize, izlenilebilir referans test olarak gösterilmiştir. A1C testi plazma açlık glikozu ve OGTT ile

karşılaştırıldığında stres ve hastalıktan günlük olarak düşünüldüğünde daha az etkilenmesi, açlık gerektirmemesi gibi birçok avantaja sahiptir (11). Fakat A1C testi DM tanısında kullanıldığı zaman indirekt olarak kandaki glikoz seviyesi hakkında bilgi verdiği ve hemoglobin glikasyonunun yaş, ırk/etnisite, anemi/hemoglobinopatiye bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır. Örneğin A1C testinin bazı araştırmalarda çocuk ve adolesan yaş grubunda diyabetin tanısında kullanılabilirliği belirsizliğini korumaktadır (29,30).

ADA'nın son klavuzuna göre asemptomatik yetişkin bireylerde pre-diyabet ve diyabete yönelik araştırma açısından tanı ölçütleri getirilmiştir. Buna göre;

- Bir ya da daha fazla risk faktörüne sahip fazla kilolu veya obez bireylerde
 - ✓ A1C değerinin % 5.7 (39 mmol/mol) veya daha üzerinde olması
 - ✓ Diyabet tanısına sahip birinci derecede akraba
 - ✓ Yüksek riskli ırk/etnisite (afroamerican, Latin vb)
 - ✓ Gestasyonel diyabet tanısına sahip olmak
 - ✓ Kardiyovasküler hastalık öyküsü
 - ✓ Hipertansiyon (140/90 mmHg veya üzeri olmak, antihipertansif tedavi kullanmak)
 - ✓ HDL kolesterol seviyesinin 35 mg/dL (0.90 mmol/L)'nin altında olması ve/veya trigliserid düzeyinin 250 mg/dL (2.82 mmol/L)'den yüksek olması
 - ✓ Polikistik over sendromuna sahip olmak
 - ✓ Fiziksel inaktivite

İnsulin resistansı ile ilişkili diğer durumlar (ör: şiddetli obezite, akantosis nigrikans)

- Bütün hastalar 45 yaşından itibaren araştırılmalı
- Sonuçlar normal çıktığı takdirde testlerin en az 3 yıllık zaman aralığında tekrarlanması önerilmektedir.

2.4. A1C ve glisemik hedefler

Glisemik hedefler belirlenirken birçok açıdan düşünölmelidir. ADA en uygun değeri önermekle birlikte, her hasta için hedeflenecek değeri açısından bir çok faktör göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamıştır. Genel olarak gebe olmayan yetişkin için önerilen glisemik hedefler Tablo 3 'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Glisemik Hedefler

A1C değeri	< %7.0 (53 mmol/mol)
Preprandiyal kapiller plazma glikozu	80–130 mg/dL (4.4–7.2 mmol/L)
Pik postprandiyal kapiller plazma glikozu	<180 mg/dL (10.0 mmol/L)

Postprandiyal glikoz ölçümleri, genellikle diyabetli hastalarda kan şekeri seviyesinin en yüksek olduğu yemek başlangıcından 1-2 saat sonra yapılmalıdır. İstenen preprandiyal kan şekeri düzeyinin yakalanmasına rağmen hedeflenen A1C değeri ulaşamıyorsa postprandiyal kan şekeri hedef alınabileceği bildirilmiştir.

Bireysel faktörler düşünöldüğünde hasta bazında daha sıkı glisemik değeri hedeflenebilir. Bu durumda diyabet süresi, yaş/yaşam beklentisi, komorbid durumlar, bilinen kardiyovasküler hastalıklar veya ileri mikrovasküler komplikasyonlar, hipoglisemi bilinçsizliği ve bireysel hasta uyumu temel alınarak bireyselleştirilmesi önerilmektedir.

Diyabetli olgularda, örneğin endotel disfonksiyon, postprandiyal hiperglisemiden olumsuz etkilenir. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda açlık kan glikozundan bağımsız olarak, yüksek bulunan OGTT değeri artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. Fakat bazı çalışmalarda A1C değeri bağımsız olarak postprandiyal kan şekeri düzeyinin artmış kardiyovasküler hastalık ile ilişkisi gösterilememiştir (11).

Aslında uzun süreli çalışmalarda, A1C'nin diyabete ait komplikasyonların primer belirteci olarak gösterilmiştir. DCCT ve UKPDS gibi glisemik kontrolü değerlendiren önemli araştırmalarda preprandiyal kan şekeri ölçümüne dayanmaktadır (11). Ek olarak, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışma, preprandiyal glikozu hedef alanlara kıyasla, postprandiyal glikozu hedef alan insülin rejimlerinden hiçbirinin kardiyovasküler hastalık açısından yararı bulunamamıştır (31). Yapılan son değerlendirmelerde pik postprandiyal kan şekeri değerleri hedef alarak yapılan tedavi düzenlemelerinde A1C değerinin düşürülmesine yardımcı olabileceği kanısına varılmıştır (11). ADAG çalışmasında, 470 katılımcının (tip 1 diyabetli 237 ve tip 2 diyabetli 147 olgu) katıldığı verilerin analizinde, geleneksel A1C hedefleriyle ilişkili gerçek ortalama glikoz değerlerinin daha eski DCCT ve ADA hedeflerinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, preprandiyal glikoz hedeflerinin, A1C ile ölçülen genel glisemik kontrolü zayıflatmadan esnetilebileceğini desteklemektedir (32-34).

2.5. Diyabete ait komplikasyonlar:

Tip 2 DM, klinik olarak tanı konulmadan önce hastalarda başlangıç süresinin yaklaşık 9-12 yıl olduğu kabul edilmektedir. Bu tanı öncesi dönemde mikrovasküler düzeyde hasar başlayıp devam ettiğinden, hastalara tanı konduğunda yaklaşık %5-10'unda proteinüri, %15-20'sinde retinopati gösterilmiştir (35-37).

Tip 2 diyabet tanılı 5100 hastanın katıldığı UKPDS çalışmasında glisemi kontrolüne paralel olarak kronik komplikasyonlarda genel olarak azalma saptandığı (çalışma sonunda mikrovasküler komplikasyonlarda %25 azalma) gösterilmiştir. Çalışmada HbA1c'deki %1'lik azalmaya karşın mikrovasküler komplikasyonlarda %35, miyokard infarktüsünde %16, diyabetes mellitusa bağlı ölümlerde %21 oranında azalma saptandığı bildirilmiştir (38).

Diyabete ait komplikasyonlar ilk başta akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Akut komplikasyonlar grubunda insülin eksikliğinin ön planda olduğu lipolize bağlı keton ürünlerinin arttığı diyabetik ketoasidoz, dehidratasyonun ön planda olduğu hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz (LA) ve hayati açıdan en önemli komplikasyon olan, çoğunlukla verilen antidiyabetik tedavi dozunun fazlalığıyla (mutlak/rölatif) ilişkili hipoglisemidir.

Diyabetin kronik dönem komplikasyonları ise genel olarak makrovasküler ve mikrovasküler olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar genel olarak sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olaylar olarak kabul edilmektedir. Mikrovasküler komplikasyonlar grubunda ise retinopati, nefropati, nöropati bulunmaktadır.

Tablo 4: Diyabet Komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar
• Diyabetik ketoasidoz • Hiperozmolar nonketotik koma • Hipoglisemi • Laktik asidoz
Kronik Komplikasyonlar
Makrovasküler : • Kardiyovasküler hastalıklar • Serebrovasküler hastalıklar • Periferik damar hastalığı Mikrovasküler • Diyabetik Retinopati • Diyabetik Nöropati • Diyabetik Nefropati

2.5.1. Akut Dönem Komplikasyonlar

2.5.1.1. Diyabetik ketoasidoz

DKA çoğunlukla tip 1 DM hastalarında görülmekle birlikte katabolizmanın artışına neden olabilecek akut hastalık tablolarında tip 2 diyabet hastalarında da görülebilmektedir. Hazırlayıcı faktörler arasında yeni başlangıçlı tip 1 diyabet, enfeksiyonlar, alkol kullanımı, insulin kullanımı ve diyet düzenlenmesinde yapılan bireysel hatalar, travma, pankreatit, yanık, Mİ, akromegali, hipertiroidi, feokromasitoma, tiyazid grubu, steroid grubu karbonhidrat metabolizması üzerine etkisi olan ilaçlar yer almaktayken hastaların yaklaşık %25'inde altta bir neden bulunamamaktadır (12).

En sık semptomlar halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, kramplar, diyabetin tipik semptomlarından ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri, kilo kaybı, nefes darlığıdır. En sık bulgular ise taşikardi, cilt turgorunda azalma, dehidratasyon-hipotansiyon, ağızda keton kokusu, sıcak ve kuru cilt, somnolanstan komaya kadar uzanabilecek bilinç değişiklikleridir. Burada dikkati çeken enfeksiyona rağmen ateşin gözlenmemesidir. Çünkü vazodilatasyona sekonder ısı kaybına bağlı ateş gözlenmemekte, hatta hipotermi bile oluşabilmektedir. Laboratuvar değerlerinde ise plazma glikoz düzeyi >300 mg/dl (gebelikte >250 mg/dl), arterial kan gazında pH ≤ 7.30 , ketonemi ≥ 3 mmol/l, idrarda keton $\geq 2+$, serum bikarbonat (HCO_3) düzeyi ≤ 15 mEq/l, artmış anyon açığı (genellikle >12) tanı koydurucudur (12).

2.5.1.2. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum:

Plazma glikoz düzeyi ve ozmolarite yüksekliği ile beraber idrar ve kanda keton bileşiklerinin görülmediği, özellikle yaşlılarda akut-subakut dönem bilinç bulanıklığına neden olan, dehidratasyon tablosunun ön planda olduğu tablodur. DKA'da olduğu gibi ketozisin neden olduğu bulantı-kusma gibi alarm verici semptomlar gözlenmediğinden hastalar genelde dehidratasyonun farkına varamamaktadırlar. Son yıllarda HHD'nin spesifik bir sendromdan çok metabolik dengesizliğin bir sonucu olarak geliştiği görüşü hakimdir. Çeşitli elektrolit dengesizliklerin yanında bu kişilerde tromboemboli riski yüksek olduğundan antikoagulan tedavi uygulanması unutulmamalıdır (12).

Baş ağrısı, tekrarlayan kusmalar, bilinç değişikliği, bradikardi, dispne, kan basıncında yükselme, oksijen saturasyonunda azalma gibi bulguların gözleendiği durumda akla ilk beyin ödemi gelmeli ve herniasyon açısından alarm halinde olunmalıdır. DKA'da daha nadir olmakla birlikte HHD'da daha sık gözlenen bu durumdan korunmak için serum ozmolalitesi maksimum 3 mOsm/kg H₂O/saat şeklinde düşürülmeli, glikozun 250mg/dl'nin altına inilmesinden kaçınılmalıdır (12).

2.5.1.3. Laktik Asidozis

Laktik asidoz kanda laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir asidoz durumudur. Tanıda kan laktat düzeyi >5 mmol/l (Normalde 0.4-1.2 mmol/l) pH <7.30 bulunur. Bu hastalarda metformin kullanımında dikkatli olunmalıdır (12).

2.5.1.4. Hipoglisemi:

Diyabette sıkı glisemik kontrole en büyük engel hipoglisemi gelişme riskidir. Bu nedenle diyabet tedavisi alan bireylerin yakınlarına hipoglisemiye sekonder gelişebilecek semptom ve bulgular iyi anlatılmalı, acil durumlarda ne yapılması gerektiği konusunda önerilerde bulunulmalıdır.

Tipik olarak klinikte '*whipple triad*' ile tanınan bu tabloda kan şekeri düzeyinin 50'nin altında bulunması, terleme, bulantı çarpıntı gibi hipoglisemi semptomlarının varlığı ve hipogliseminin düzeltilmesi sonrası semptomların kaybolması görülmektedir. ADA'nın 2017 klavuzunda da yer alan '*The International Hypoglycaemia Study Group*' un çalışmasında hipogliseminin 3 düzeyde sınıflandığı görülmüştür. Buna göre glikoz alert değeri 70 mg/dl alınmış bu değerin altındaki değerler 'Level 1', klinik olarak önemli hipoglisemi için glikoz düzeyinin 54mg/dl ve altında olduğu durumlar 'Level 2' olarak sınıflanmıştır. Şiddetli hipoglisemi olarak tanımlanan 'Level 3' için glikoz değeri için eşik değeri belirtilmemiştir. Buradaki şiddetli hipoglisemi tanımında kastedilmek istenen ciddi bilişsel etkilenme nedeniyle bir başka kişiye tedavi için kişinin ihtiyacı olması durumudur. 'Level 1' ile 'Level 2' arasındaki ayırım hastanın aktivitesindeki etkilenimdir (39,40).

2.5.2. Kronik Dönem Komplikasyonlar:

2.5.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar:

a) Kardiyovasküler Hastalıklar:

Tip 2 DM tanılı hastalarda makrovasküler komplikasyonlar, morbidite ve mortalite nedenleri açısından büyük yer tutmaktadır (41). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre ülkemizde en sık ölüm nedenleri arasında dolaşım sistemi hastalıkları gösterilmekte, bu grup içerisinde ise en sık neden olarak iskemik kalp hastalığı yer almaktadır. Bu nedenle koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olan diyabet ve buna ilişkin komplikasyonların yönetimi son derece önemlidir (42). Amerikan Diyabet Birliği, 2015 yılı Diyabetlilerde Standart Bakım Raporu'nda, kardiyovasküler sonlanımlarda düzelme sağlayamayacağı için asemptomatik diyabetli bireylerde KAH açısından tarama yapılmasını önermemektedir.

Diyabette koroner arter hastalığı birden çok arteriyal yapıyı etkilemekle birlikte, damarların distalini tutma eğilimi daha fazladır. Diyabetik hastalarda geçirilen Mİ sonrası kalp yetmezliği gibi komplikasyon gelişme riski daha yüksektir. Ayrıca kalp yetmezliğinin kendisi de hemodinamiyi bozarak diyabetin akut komplikasyonları için zemin hazırlayabilir. Diyabetik hastalardaki akut koroner sendroma ilişkin semptom ve bulguların atipik olabileceği, bu durumun olası nedenleri arasında ise diyabete sekonder otonomik liflerin tutulması gösterilmiştir (43). Bu nedenle diyabet tanılı hastalarda sessiz Mİ riski yüksektir. Ayrıca otonomik etkilenmeye bağlı aritmi, ani kardiyak ölüm ve perioperatif komplikasyonlarda risk artışı bildirilmiştir (44).

b) Serebrovasküler Hastalıklar:

Serebrovasküler hastalıkların risk faktörlerinden birisi olan diyabet, hipertansiyondan sonra en sık karşılaşılan risk faktörlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (45). Diyabetin bu duruma, mikroanjiyopati ve ateroskleroz için zemin hazırlaması, ortaya çıkardığı metabolik sorunlar ve hipergliseminin serebral fonksiyonların düzelmesi üzerine olan olumsuz etkileri ile neden olduğu bildirilmiştir. Diyabete hipertansiyon da eklendiği zaman inme riski çarpıcı derecede artmaktadır (46,47).

Yapılan bir çalışmada diyabet tanılı hastalarda Alzheimer hastalığı ve vasküler demans gibi diğer demans türlerinin görülme oranında artış olduğu, ayrıca diyabet

hastalarının, glikoz düzeyi normal olan kişilere kıyasla, iki kat daha yüksek demans riski altında olduğu saptanmıştır (48).

c) Periferik Arter Hastalığı:

Periferik arter hastalığı, genellikle alt ekstremiteleri tutan, ülserasyon ve/veya gangrene yol açıp kliniğin ilerlemesiyle amputasyona neden olabilen bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda periferik arter hastalığının varlığının mortalite üzerine olumsuz etkisi bildirilmiştir (49). Sıklığında ise normal popülasyona göre 2-5 kat artış görülmektedir. Diyabetik erkek ve kadınların periferik arter bulgularının incelendiği Framingham çalışmasında, normal toplum ile karşılaştırıldığında diyabetlilerin %50'sinde ayak bölgesi muayenesinde nabızların palpe edilemediği bildirilmiş olup aterosklerotik yerleşimin ise daha sık olarak popliteal, tibial ve peroneal arteriyal yapılarda multisegmental, bilateral ve distal olduğu saptanmıştır (50).

2.5.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

a) Diyabetik nefropati:

Kronik böbrek hastalığı artmış üriner albümin atılımı (albüminüri), azalmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) veya böbrek hasarının diğer belirtileri ile teşhis edilir (51,52). Diyabet ile ilişkili KBY veya diyabetik böbrek hastalığı, diyabetli hastaların % 20-40'ında görülmektedir. Diyabetik böbrek hastalığı tipik olarak 10 yıl süreli diyabetten sonra gelişir. Bu süre tip 1 diyabet için ise 5 yıl olarak kabul edilmektedir. Fakat bazen diyabet tanısı alırken de nefropati gelişmiş olabilmektedir.

Tip 1 veya tip 2 diyabet tanılı hastalarda nefropati riskinin azaltılması veya varolan nefropatinin ilerlemesinin önlenmesi adına yoğun diyabet tedavisi ve kan basıncı kontrolünün sağlanması önerilmektedir. Albumin/kreatinin oranı yüksek olan olgularda korunma amacıyla ACEİ ve ARB tedavileri önerilmektedir (53,54). D vitamin eksikliklerine karşı replasman yapılması, günlük protein alımının (0.8/ideal kg/gün) ile sınırlandırılması önerilmektedir.

b) Diyabetik retinopati:

Diyabetik retinopati hem tip 1 hem de tip 2 diyabetin oldukça spesifik bir vasküler komplikasyonu olup, prevalansı hem diyabet süresi hem de glisemik kontrol seviyesi ile kuvvetli bir şekilde ilişkilidir. DRNP gelişmekte olan ülkelerdeki 20-74 yaş arasındaki bireylerde yeni gelişen körlük vakalarının en sık nedenidir. Glokom, katarakt ve diğer bazı göz hastalıklarının daha erken ve daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Diyabetik retinopati gelişme riski ve yavaş progresyonu açısından uygun glisemik kontrol, kan basıncı ve lipid profilinin sağlanmasının olumlu etkileri olduğu ADA'nın 2017 yılı kılavuzunda açıkça belirtilmektedir (11).

Diyabet süresine ek olarak, retinopati riskini artıran veya bunlarla ilişkili faktörlere kronik hiperglisemi (55), nefropati (56), hipertansiyon (57) ve dislipidemi (58) dahildir. Geniş randomize prospektif çalışmalarda normoglisemiye yakın hedeflenen yoğun diyabetik tedavi yönetiminin diyabetik retinopatinin başlangıcını ve ilerlemesini önlediği ve/veya geciktirdiği ve hastanın bildirdiği görme işlevinde potansiyel olarak düzelme sağladığı bildirilmiştir (59-62). Yapılan bir diğer çalışmada azaltılmış kan basıncının diyabetik retinopatide progresyonu azalttığı ancak sıkı regülasyonun (sistolik kan basıncının 120mmHg'nın altı) ek fayda sağlamadığı bildirilmiştir (61).

DRNP tedavisinde ise fotokuagülasyon ve anti-VEGF tedavileri kullanılmaktadır. İki geniş çalışmada, '*The Diabetic Retinopathy Study (DRS) in patients with PDR*' ve '*The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)*' fotokuagülasyonun makular ödemi olan hastaların tedavisinde yararlı olduğu bildirilmiştir (63,64). Yapılan bir araştırmada, Anti-VEGF'nin görme fonksiyonun arttırdığı ve diyabetik makula ödemi olan hastaların büyük çoğunluğunda lazer fotokoagülasyona alternatif olarak yerini alabileceği düşünülmektedir (65).

2.6. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati diabetes mellitusun en sık görülen ve zahmetli komplikasyonudur. Diyabette en fazla morbidite ve mortaliteye sebep olduğu düşünülen ve bakım açısından büyük bir ekonomik yük oluşturan bir hastalıktır (11,12). Diyabetik nöropati, batı dünyasında en sık görülen nöropati olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda klinik ve subklinik nöropatinin, diagnostik kriterlere ve incelenen hasta popülasyonlarına bağlı olarak diyabetik hastaların yüzde 10 ile 100'ünde ortaya çıktığı tahmin edilmekte ve diyabetli hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde nöropati gelişeceği

bildirilmektedir (3-5). Birleşik Krallık'taki 6487 diyabetik hastayı kapsayan çok kesitli, çok merkezli bir çalışmada, diyabetik nöropatinin genel prevalansı % 28.5 olarak saptanmıştır (6).

İngiltere'nin kuzeybatısında diyabet tanılı 15.692 hasta üzerinde yapılan toplum kökenli bir araştırmada, *pinprick* (iğne batması), titreşim ve sıcaklık hissi kaybı ile tanımlanan klinik nöropati prevalansı %49, ağrılı nöropatik semptomların prevalansı %34 olarak bildirilmiştir. Klinik nöropatiye eşlik eden ağrılı nöropati semptomlarının prevalansı ise % 21 olarak saptandığı, ağrılı nöropati riskinin tip 2 diyabetliler, kadınlar ve Güney Asya etnik kökenli hastalarda arttığı gösterilmiştir (66). Populasyona dayalı bir çalışmada tip 1 ve tip 2 diyabet tanılı hastalardaki diyabetik polinöropati prevalansı karşılaştırılmış, tip 2 diyabet hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (6).

2.6.1. Sinir Lifi Tipleri

Nöronlar kalınlıkları ve fonksiyonları temel alınarak gruplandırılmışlardır. Sinir lifleri A, B, C olmak üzere 3 tipe ayrılır. Bu sınıflama sinir lifinin kalınlığına göre yapılmıştır. A lifleri en kalın iken, C lifleri en ince yapıda olanlardır.

İletim hızı özellikleri incelendiğinde akson çapı arttıkça sinirlerde rezistans azalacağı için iletim hızı o kadar artar. Bu nedenle A lifleri en hızlı, C lifleri ise en yavaş lif özelliği taşımaktadır. A lifleri kendi arasında alfa, beta, gamma ve delta olmak üzere 4 alt gruba ayrılmaktadır.

A- Alfa: İskelet kasına motor inervasyon götürür.

A- Beta: Dokunma ve basınç duyusunu alır.

A- Gamma: Kas içiğine motor inervasyon götürür ve kas içiğinin boyunu kısaltır. Böylelikle kas içiğinin sensivitesini artırır.

A- Delta: Hızlı ağrı (örnek: iğne batması) ve sıcaklık duyularını alır.

B lifleri: Otonom sinir sistemindeki pregangliyonik lifler bu sınıftadır.

C lifleri: Miyelinsiz ve ince yapıya sahiptir. Bu nedenle çok yavaş ileti hızına sahiptir. Yavaş (künt) ağrıyı alan ve otonom post-gangliyonik lifler bu gruptandır.

Tablo 5: Numerik Olarak Sınıflandırma.

Sayı	Orijin	Akson Tipi
Ia	Kas içciği	A
Ib	Golgi tendon organı	A
II	Kas içciği, dokunma, basınç	A
III	Ağrı, soğuk	A
IV	Ağrı, ısı	Dorsal kök C

A, B, C nöronlarının farklı etkilere karşı duyarlılığı ise aşağıdaki Tablo 6 gösterilmiştir.

Tablo 6: Nöronların Farklı Etkenlere Duyarlılığı

Etken	En Duyarlı	Orta	En az duyarlı
Hipoksi	B	A	C
Basınç	A	B	C
Lokal Anestezik	C	B	A

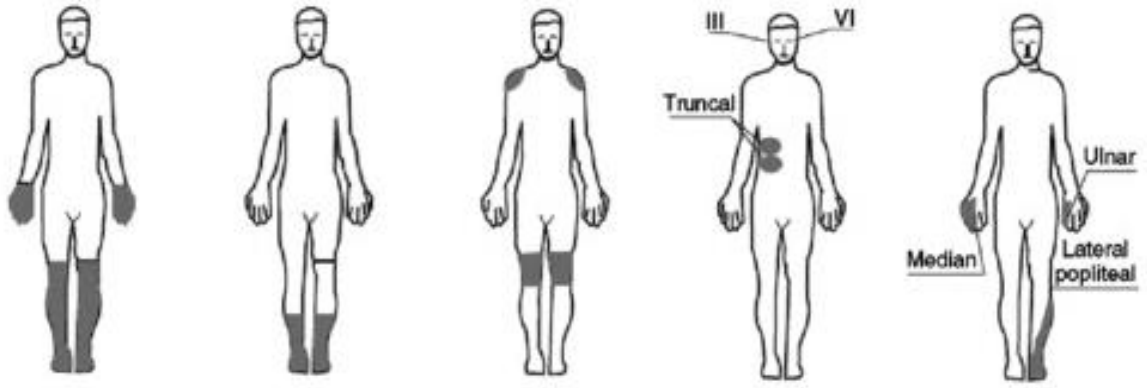
2.6.2. Diyabetik Nöropati Sınıflaması

Diyabet, farklı sinir tiplerinin etkilenimi ve farklı patolojik mekanizmalar (metabolik, iskemik, immünolojik ve kompresif) ile geniş bir spektrumda ortaya çıkan dünyadaki en yaygın nöropati nedenidir. Diyabetik nöropati, anatomik dağılımlarına (proksimal veya distal, simetrik veya asimetrik, fokal veya multifokal veya diffüz), klinik seyir (akut, subakut veya kronik), karakteristik özellikler (ağrılı veya ağrısız, duysal, motor veya otonomik tutulum) veya patofizyolojiye göre sınıflandırılmaktadır (67-69). "Tipik" veya "atipik" formlar şeklinde sınıflandırma bunların ortaya çıkma şekillerine bağlıdır (68). Örnek vermek gerekirse diyabetik nöropatilerin %75'ini oluşturan ve en sık şekli olan kronik, distal (uzunluğa bağlı) simetrik polinöropatidir (70). Bu tanımlamadan kaynaklanan herhangi bir varyasyon "atipik" bir form olarak önerilmektedir (71).

Farklı özelliklere göre yapılan sınıflamalar dışında, hastada diyabetik nöropatinin farklı formlarının bir arada olabileceği unutulmamalıdır. Buna göre hastanın muayene bulgularına göre hangi sinir lif hasarının ağırlıklı olarak etkilendiği ve zamansal açıdan durumun akut veya kronik süreçlerle ilişkisi hakkında yorum yapılabileceği unutulmamalıdır. Tablo 7' de gösterildiği üzere kalın sinir lifleri

hasarının büyüklüğüne göre motor defisit ihtimali ve tendon reflekslerinin kaybının yüksek olduğu, ince sinir liflerinin tutulumunda ise motor defisit eşlik etmediği ve derin tendon reflekslerinde hafif azalma görülmektedir. Proksimal motor nöropatide ise duyuşal semptomların olmaması ayırıcı tanıda önem arz etmektedir.

Tablo 7: Diyabetik Nöropati Sınıflaması



Kalın Lif Nöropatisi	İnce Lif Nöropatisi	Proksimal Motor Nöropati	Akut Mononöropati	Basınç Felçleri
Duyusal kayıp 0→ +++(dokunma Vibrasyon)	Duyusal kayıp 0→ + (ısı,allodini)	Duyusal kayıp 0→ +	Duyusal kayıp 0→ +	Duyusal kayıp (Sinir tutulumuna göre) +→ +++
Ağrı + → +++	Ağrı + → +++	Ağrı + → +++	Ağrı + → +++	Ağrı + → ++
Tendon refleksi N→ ↓↓↓	Tendon refleksi N→ ↓	Tendon refleksi ↓↓	Tendon refleksi N	Tendon refleksi N
Motor defisit 0→++++	Motor defisit 0	Motor defisit +→++++	Motor defisit +→++++	Motor defisit +→++++

Distal simetrik polinöropati, mononöropati ve tuzak sendromların başlangıç, patern, tutulan sinirler ve hastalığın doğal seyrine göre ayrımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 8: Diyabetik Nöropati Tiplerinin Karşılaştırılması

Özellik	Mononöropati	Tuzak Sendromlar	Nöropati
Başlangıç	Ani	Yavaş	Yavaş
Patern	Tek sinir tutulumu/bazen multipl olabilir.	Travmaya sekonder izole sinir tutulumu	Distal simetrik polinöropati
Sinir Tutulumu	CN III, VI, VII, ulnar, median, peroneal	Median, ulnar, peroneal, medial ve lateral plantar sinirler	Mikst • Motor • Duyusal • Otonomik
Doğal Seyir	Spontan olarak gerileme	İlerleyici	ilerleyici
Duyu kaybının yayılımı	Tutulan sinire göre	Tuzak nöropatinin distalinde	Eldiven-çorap tarzında distal ve simetrik yayılım

2.6.2.1. Distal Simetrik Polinöropati:

DSP, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu olup tahmini yaşam boyu prevalansı %50'den fazladır (71,72). Diyabetik DSP'nin uzun süredir devam eden hiperglisemiye sekonder geliştiği düşünülmekle birlikte yeni tanı alan diyabet hastalarının yaklaşık % 20'sinde saptandığı bilinmektedir (67,73). Diyabet tanısı için tanı kriterlerini karşılamayan ve yüksek kan glikozuna sahip DSP saptanmış hasta grubu, bozulmuş glikoz toleransına bağlı veya prediyabetik nöropati olarak değerlendirilmektedir (70).

Kalın lif nöropatisi, kalın miyelinli, hızlı ileten A α / β liflerinin etkilendiği ve duyuusal ve/veya motor sinir tutulumunun gözlemlendiği tablodur. Diyabetik DSP'de duyuusal kayıp genellikle eldiven/çorap tarzı yayılım ile sınırlıdır. Kalın sinir liflerinin tutulumuna bağlı karıncalanma, hafif dokunma duyusunda azalma, ayaklarda uyuşma-donukluk hissi, distal yerleşimli vibrasyon, dokunma-basınç ve eklem pozisyonu duyusunda bozulma, duyuusal ataksi, ekstremitelere ait normal olmayan refleks bulguları, sıcak ayakta artmış deri kan akımı görülmektedir (70). Öte yandan kalın lif hasarına bağlı duyuusal şikayetlere genel olarak ağrı eşlik etmezken, diyabetik hastaların %20'sinde gözlenen batma, bıçaklanma veya yanma benzeri şikayetlerle kendini gösteren persistan nöropatik ağrıdan ince lif hasarı sorumlu tutulmaktadır (74,75).

Diyabetik DSP tanısında, uzunluk bağımlı semptom ve bulgular esas olup, diğer nöropati nedenlerinin dışlanması gerekmektedir (70). DSP sıklıkla retinopati ve nefropati ile beraber gözlenmekte, bu gruba aynı zamanda triopati de denmektedir. 2009 yılında diyabetik nöropati üzerine yapılan Toronto Konsensüs Paneli'nde DSP, olası, muhtemel, kesin ve subklinik olmak üzere 4 kategoride sınıflanmış ve DSP tanımı ile tanı kriterlerine yönelik yenilikler getirilmiştir. Buna göre;

- Olası DSP: Uygun duyuşal semptom veya bulguların varlığı (distal yerleşimli simetrik olarak duyuşal azalma veya kesin surette anormal aşıll refleksi)
- Muhtemel DSP: Duyuşal semptom, duyuşal bulgular ve aşıll refleksinden en az 2 tanesinin anormal olması
- Kesin DSP: Duyuşal semptom ve bulguların varlığına eşlik eden anormal sinir iletim çalışmaları
- Subklinik DSP: Duyuşal semptom ve bulgular olmaksızın anormal sinir iletim çalışmaları şeklinde sınıflandırılmıştır.

Diyabetin neden olduğu bir diğeri DSP tablo miyelinli Aδ ve miyelinsiz C liflerinin etkilendiğı ince lif nöropatisidir. Klinik açıdan tipik özellikleri distal yerleşimli ağrı şikayetleri ile ağrı-ısı duyuşunun muayenesindeki anormal bulgulara ek hiperaljezi, distezi ve allodini gözlenmesidir. Ayrıca hastalarda otonomik etkileneime bağıll olarak terlemede azalma, kuru cilt, soğuk ayakta cilt kan akımı ve damar çaplarının değışkenliğinde azalma eşlik edebilir. Bu hastalarda genel olarak motor güç, propriosepsiyon, vibrasyon ve derin tendon refleklere korunmuştur. Hastalar ağrı hissini çoğunlukla batma, yanma veya bıçak saplanması şeklinde tanımlarlar. Zamanla klinik ilerledikçe hipoaljezi gelişmektedir. Öncelikli olarak ince sinir liflerinin tutulumunun olduğu DSP'in teşhisi zor bir durumdur (68). Tanısal yöntemlerden kalın sinir liflerinin tutulumunda kullanılan sinir iletimi çalışmaları, ince sinir liflerinin etkilendiğı DSP tablosunda çoğunlukla normal bulunmaktadır. Tanıya yönelik kullanılacak bazı yöntemler arasında sinir biyopsisi (invaziv ve son derece uzmanlaşmış kişilerce yapılmalı), intraepidermal sinir lif yoğunluğunun cilt biyopsisi ile ölçümü (minimal invaziv, iyi duyarlılık ve özgüllük), korneal eşodaklı mikroskopi (SFN için potansiyel gösterege), sinir akson refleksi/flare yanıtı (daha fazla bilgi gerektirmekte) yer almaktadır. Toronto Konsensüs Paneli'nde ince lif nöropatisi 3 kategoride değeriendirilmiştir (71). Buna göre;

- Olası İLN: Uzunluğa bağımlı semptomlar ve/veya küçük sinir lif hasarının bulguları
- Mümkün İLN: Uzunluğa bağımlı semptomlar, klinik bulgular ve normal sural NCS bulguları
- Kesin İLN: Uzunluk bağımlı semptomların, ince lif hasarı klinik bulgularının varlığı, normal sural sinir iletim çalışması, ayak bileğinde değişmiş intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ve/veya ayakta anormal kantitatif termal duyuşal eşiği şeklinde gruplandırılmaktadır.

İnce lif nöropatisi sadece diyabet tanısı almış hastalar dışında bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozu tanısı alan hastalarda da gösterilmiştir (76-79). Nöropati progresyonu açısından yapılan bir çalışmada bozulmuş glikoz toleransı tanısı alan hastalarda ince sinir liflerinin, diyabetik hastalarda ise kalın sinir liflerinin tutulumunun daha ağırlıklı olduğu bildirilmiştir (80). Bozulmuş glikoz toleransının, diyabet öncülü olabileceği düşünüldüğünde bu bulgular, kan glikoz seviyesinin yüksekliği-süresi ile periferik nöropati arasında ilişki olduğunu, hastalığın erken döneminde ince sinir liflerinde oluşacak hasara ilerleyen dönemlerde kalın sinir liflerinin eklenebileceğini göstermektedir.

Genel olarak İLN değerlendirildiğinde, genç yaşlarda kalıtsal nedenler ön planda gözlenirken, ileri yaşlarda idiyopatik veya edinsel nedenler daha sık gözlenmektedir (81). Etiyolojik açıdan bakıldığında kalıtsal nedenler arasında Fabry Hastalığı, Herediter Duyusal Otonomik Nöropati, Familial Amiloid Nöropati yer alırken, metabolik nedenler arasında DM, bozulmuş glikoz toleransı, üremi, hiperlipidemi, otoimmun-enfeksiyöz nedenler arasında HIV, Hepatit C enfeksiyonu, Sjögren Sendromu, Çölyak Hastalığı, Sarkoidoz yer almaktadır. Diğer sıkça nedenler paraproteinemiler, paraneoplastik sendrom, beslenme bozuklukları (Vitamin B12 eksikliği), alkol-ilaç (anti-retroviral, kemoterapötik ajanlar) kullanımı yer almaktadır (82).

Otonomik nöropati: Diyabetik DSP'ye sıkça eşlik ettiği gibi nadiren tek başına oluşabildiği gösterilmiştir (67). Otonomik semptom ve defisitler genelde hastalığın geç evrelerine kadar hafif düzeydedir (83) ve otonom innervasyonu olan birçok organı etkilediği gösterilmiştir. Buna göre kardiyovasküler (azalmış kalp hızı değişkenliği,

istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, sessiz kalp iskemisi, ortostatik bulgular), gastrointestinal (özofagus disfonksiyonu, gastroparezi, mide bulantısı, diyare / kabızlık), genitoüriner (erektile disfonksiyon, retrograd boşalma, azaltılmış vajinal lubrikasyon, nörojen mesane), kutanöz sudomotor semptomlar (ısıya dayanıksızlık, terleme bozukluğu) gibi birçok sorunla karşılaşmaktadır. Pupiller etkilenme (Argyll Robertson pupili) ve hipoglisemi semptomları oluşmadığından tablonun farkına varılamaması gibi diğer sorunlarda ortaya çıkmaktadır (68-70).

Otonomik nöropatinin sık bir alt tipi olan kardiyak otonom nöropati tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %17'sinde ve tip 2 diyabetli kişilerin % 22'sinde görülür. Tip 1 hastaların % 9'u ve tip 2 diyabetli hastaların % 12'sinde sınırda etkilenme olduğu saptanmıştır (84). Diyabetik hastalarda yapılan birkaç epidemiyolojik çalışmanın derlemesinde, kardiyovasküler otonomik nöropati olan bireylerde 5 yıllık ölüm hızının, kardiyovasküler otonomik tutulumu olmayan bireylerden beş kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (85). Bu nedenle kardiyovasküler otonomik etkilenme, mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak büyük önem taşımaktadır (86,87). Başlangıç aşamasında şüphe edilen hastalarda, kardiyak otonomik nöropati tamamen asemptomatik olabileceğinden yalnızca derin inspirasyona cevap olarak azalmış kalp hızı değişkenliği ile tespit edilebileceği unutulmamalıdır (11).

Yapılan çalışmalarda sıkı glisemik kontrolün tip 1 diyabetli hastalarda diyabetik polinöropati ve kardiyak otonomik nöropati gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu ve ortaya çıkış süresini geciktirdiği gösterilmiştir (88,89). Tip 2 diyabetli hastalarda sıkı glisemik kontrolün, nöropatiden korunma açısından güçlü düzeyde kanıtlar sağlamadığı bilinmesine rağmen bazı araştırmalarda glisemik kontrolün nöronal kaybın geri dönüşü olmaksızın hastalığın progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir (90-92). Bu nedenlerle sıkı glisemik kontrolün diyabetik nöropatiden korunma, nöropati gelişiminin ertelenmesi ve progresyonunun yavaşlatılması açısından önemli olduğu açıkça belirtilmektedir.

Diyabetik DSP mekanizması ve kullanılabilecek tedaviler:

Diyabetik DSP'ye neden olan spesifik mekanizmalar tamamen anlaşılamamıştır. Diyabetik DSP'nin patogenezinin multifaktöryel olduğu ve gliseminin kontrol derecesi, diyabet süresi, yaşa bağlı nöronal yıpranma, kan basıncı, lipid düzeyi ve ağırlık gibi diğer faktörler arasında karmaşık ilişki bulunduğu kabul görmektedir (93-97). Yapılan

deneysel araştırmalarda, hiperglisemi, glikotoksisite ve bozulmuş insülin sinyalizasyonunun diğerk risk faktörleri ile birlikte hareket ettiğini ve hücrel metabolizmayı etkileyen çeşitli biyokimyasal yolları aktive ettiğini göstermektedir. Bu değişiklikler, segmental demiyelinizasyon, Wallerian dejenerasyon ve mikroanjiyopati gibi yapısal değişikliklere ve dorsal kök ganglionlarında nöronal apoptozun indüklenmesine neden olarak miyelinli ve miyelinsiz liflerin ileriki dönemlerde hasar görmesine ve kaybına yol açar (98-100).

Hiperglisemi ek zararlı yolların aktivasyonundan sorumlu yetersiz anti-oksidad savunma ile birlikte mitokondriyal serbest radikal ürünlerinin artışını indükler (101-104). Bu ek mekanizmalar, ileri glikasyon son ürünlerinin yapımının artışını (101,102), ileri glikasyon son ürünleri için çözünebilir reseptörlerinin *down* regülasyonunu (103), protein kinaz C birikimi ile poliol aldoz redüktaz sinyalizasyon aktivasyonunu (101,105), polipolimerazın (ADP riboz) aktivasyonunu (106), siklooksijenaz 2 aktivasyonu (107), endotelial disfonksiyonu (103), peroksinitrit ve protein nitrasyonu (108) ve Na⁺/K⁺ ATPase pompasının değiştirilmiş fonksiyonunu (103,109) içermektedir. Sonuç olarak bunların tümü nöronal aktivite, mitokondriyal fonksiyon, membran geçirgenliği ve endotel fonksiyonu üzerinde doğrudan etkiye sahiptir.

Hiperglisemi ayrıca endoplazmik retikulum (ER) stresini indükler ve ER lümeni içerisinde katlanmayan veya yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olur. Aşırı veya uzun süreli stres süresince, katlanmamış protein yanıtı uygunsuz olabilir ve bu da birkaç apoptotik işlemleri tetikler (110). Bunlar, c-Jun N-terminal kinazın aktivasyonu (111) (kalsiyum depolarının sitosole salınması, mitokondriyal membranın depolarizasyonu ve sitokrom c salımı) (112) ve procaspase 12'nin ayrılması (110,113) ile sonuçlanan tümör nekroz faktör reseptör ilişkili faktör 2 ve apoptoz sinyal düzenleyici kinaz 1'i kapsar. İlave mekanizmalar, bozulmuş sinir perfüzyonu (109,114,115), bozulmuş C-peptid ile ilgili sinyal yolları (116), doymamış yağ asitleri seviyelerinde ve dolaşımdaki yüksek yağ asitleri seviyesindeki artış birlikte görülen dislipidemi (104,117,118), glikolitik ve trikarboksilik asit döngüsü ara ürünlerinin miktarında azalma (119), bozulmuş redoks hali ve kalsiyum dengesinin bozulmasını (104,110) içermektedir.

Ek kanıtlar, nükleer faktör κ B aktivasyonunun aracılık ettiği düşük dereceli inflamasyonun ve bunun devamındaki etkileri (107,120,121) ve ısı şok proteini 70 (111) ile siliyer neurotrofik faktörler (122) tarafından modüle edildiği düşünülen dorsal kök gangliyon nöronlarında değiştirilmiş mitokondriyal bioenerjitiklerin (123-125) DSP için önemli olduğunu ileri sürmektedir.

İnsanlar üzerinde yapılan gözlemsel çalışmalarda, hipergliseminin hem tip 1 hem de tip 2 diyabette DSP gelişiminde kritik rol oynadığını göstermiştir. Şaşırtıcı bir şekilde, diyabetik DSP için bağımsız bir risk faktörü olarak hipergliseminin önemi, 1993 yılına kadar randomize kontrollü bir çalışmada doğrulanamadı. 1993 yılında yapılan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Araştırması'nda yoğun glisemik kontrolün, tip 1 diyabetli hastalarda DSP gelişimini önlemede önemli olduğunu göstermiştir (126-129). Hiperglisemi kontrolü ve diyabetik DSP gelişme riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara göre ise, tip 2 diyabet tanılı hastalarda bu ilişkinin daha düşük anlamlı olduğu gösterilmiştir (130).

Sonuç olarak diyabetik DSP'nin patogenezi multifaktöryeldir ve birçok birbiriyle ilişkili mekanizmayı içerir. Başarılı tedavi için bu mekanizmaları hedef alan doğru, entegre bir yaklaşım gerekmektedir.

Diyabetik nöropati tedavisinde birkaç farklı odak hedef alınmalıdır. Bunlardan birincisi, spesifik altta yatan patojenik mekanizmaların tedavisi, ikinci olarak, semptomların tedavisi ve hayat kalitesindeki iyileşme ve üçüncü olarak, ilerlemenin önlenmesi ve nöropatinin komplikasyonlarının tedavisi olmalıdır. Bu açıdan son yıllarda nöropati tedavisinde kullanılan bazı tedavilerin etki mekanizmaları ve klinik üzerine etkileri konu alınarak özetlenmiştir.

Tablo 9: Diyabetik Nöropati Tedavisinde Kullanılan Bazı İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

TEDAVİ	MEKANİZMA	KLİNİK İYİLEŞME
Aldoz redüktaz inhibitörü	Poliol yolundan glikoz akışının azalması, Sorbitol ve fruktozun doku birikiminin inhibe edilmesi	Nöropati belirtileri Sinir iletim hızı ve vibrasyon algısı
α-lipoik asit	Antioksidan ve tiyol takviyesi ile redox modülasyon	Mikrosirkülasyon ve nöropati semptomlarının geri dönüşümü
α-linolenik asit	Bilinmiyor	Klinik ve elektrofizyolojik testler
Benfotiamin	İleri glikasyon son ürünlerini azaltan transketolaz aktivasyonu	Vitamin B6/B12 ile kombine edildiğinde Peroneal sinirde iletim hızı ve vibrasyon algısı üzerine etkili
Protein kinaz-C inhibitörü	Vazokonstriktif, anjiyojenik ve kemotaktik sitokinlerin üretimini azaltmak	Nöropati semptomları ve sinir iletim hızı
Metilkobolamin, metilfolat ve pridoksal fosfat	Peroksinitrit ve süperoksidin azaltılması ve glutatyon seviyelerinin normale dönmesi. Ayrıca endojen nitrik asit sentaz ilişkisinin düzenlenmesi, nitrosatif ve oksidatif stresin azaltılması sonucunda mikrovasküler fonksiyonda iyileşme	Sinir hasarını azaltılması, ayrıca duyuşal sinir iletimini ve cilt sinir lif yoğunluğunun artırılması

2.6.2.2. Diyabetik Radikülopleksus Nöropatisi (DRPN)

Diyabetik radikülopleksus nöropatisi servikal ve torakal segmentlerde gözlenmekle birlikte en sık lumbosakral yerleşimli olup diyabet hastalarının yaklaşık %1'inde bu segmente ait tutulum gösterilmiştir. Lumbosakral DRPN (diyabetik amyotrofi, proksimal motor nöropati) tipik olarak orta ve ileri yaşta tip 2 DM'li hastalarda görülmektedir. DRPN gelişme riski, glisemik kontrol derecesi, diyabet süresi, tedavi veya eşlik eden bir DSP'nin şiddeti ile ilişkisizdir (67,68,131). Fakat sıkça DSP ile birlikteliği gözlenmektedir (132). Genel olarak sırt, kalça veya ön uyluk bölge yerleşimli, tek taraflı veya asimetrik proksimal ağrı, subakut olarak ortaya çıkar. Karakteristik olarak spontan veya perküsyonla oluşan fasikülasyon gözlenir. Ağrıyı zamanla alt ekstremitelerde proksimal, asimetrik kas gücü kaybı ve ileri derecede atrofi izler (73,133). Haftalar-aylar içerisinde ağrı ve güçsüzlük kontrolateral ve yakın segmentlere progresif veya kademeli şekilde yayılarak bireyin tekerlekli sandalyeye bağlı yaşamasına veya asimetrik kuadropareziye neden olur (134). Hastalarda gözlenen proksimal ağırlıklı tutulum dışında distal tutulum bir dereceye kadar olabilmektedir (68). Kilo kaybı ve disotonomi sıkça gözlenirken, hastaların yarısında mesane, sindirim sistemi, cinsel işlev bozuklukları ve ortostatik intoleransın gözlemlendiği bildirilmiştir (67-68). Tanı için sinir iletim çalışmaları, iğne EMG, ince liflerin tutulumunu gösteren otonomik testler kullanılmaktadır. Laboratuvar testlerinde ise eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, anti-nükleer antikor ve romatoid faktör pozitifliği, beyin omirilik sıvısında protein artışı görülebilmektedir (67-68).

Bazı vakalarda bağışıklık aracılı epineurial mikrovaskülit gösterilmiş olsa da, patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Durum şu anda diyabetle ilgisi olmayan çeşitli nedenlere ikincil olarak (kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP), monoklonal gammopati, dolaşımdaki GM1 antikorları, inflamatuvar vaskülit) kabul edilmekte ancak diyabetli hastalarda genel nüfusa göre daha sık görülmektedir (132, 135-138). Son yapılan araştırmalarda DRPN'ye motor, duyu ve otonomik lifleri tutan immün aracılı bir mikrovaskülit sonucunda çok odaklı bir iskemik hasarın neden olduğu gösterilmiştir (139,140). Tedavide ise varsayılan patogenezi immünoterapi tedavilerinin kullanılmasına neden olmuş ve sistematik olmayan raporlarda intravenöz immunglobulinin veya intravenöz olarak uygulanan metilprednizolonun ağrı ve güçsüzlüğü azalttığı öne sürülmüştür (69,141,142). Fakat hiçbir kanıt immünoterapi

tedavisinin kullanımını güçlü bir şekilde desteklememiş olup tedavinin etkinliği gösterilememiştir.

2.6.2.3. Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Nöropati (CİDP):

CİDP, immun aracılı bir nöropati olup diyabet ile arasındaki ilişki tartışmalıdır. Birlikte görülme sıklığının yüksek olmasının nedeni olarak, kortikosteroid tedavisi alan CİDP tanılı hastalarda hafif düzeyli diyabetin ortaya çıkması veya iki hastalığın tesadüfen birlikte oluşumu gösterilmiştir (68). Diyabet tanısı olan ve olmayan hastalarda yapılan bir çalışmada, CİDP için EMG ve klinik kriterlerin diyabetik hastalarda 11 kat daha fazla görüldüğü bildirilmekle (142) birlikte, son yapılan araştırmalarda, diyabetik olgularda artmış CİDP riski doğrulanamamıştır (143,144). Yine de, diyabet tanılı, belirgin güçsüzlük, motor sinir iletiminde yavaşlama ve artmış BOS protein seviyesine sahip bir hastada, şiddetli bir diyabetik DSP ve CİDP arasında ayırım yapmak son derece zordur. Diyabet ve CİDP arasındaki ilişki anlamlı olmasına rağmen, bir arada bulunmaları tanıya yönelik zorluk oluşturmaktadır. Kural olarak, diyabetik DSP'de motor iletim hızında belirgin yavaşlama ile birlikte temporal dispersiyon ve /veya kısmi iletim bloğu, belirgin güçsüzlük nadiren gözlenir. Bu bulgular, CİDP ile ilişkili hastalıklar (örn:monoklonal gammopati gibi) için ilave test yapılmasını gerektirmektedir. Bazen diyabet tanılı CİDP vakalarına uygulanan terapötik plazma değişimi, kortikosteroidler veya intravenöz immünoglobülin tedavilerine alınacak olumlu cevabın, immun aracılı CİDP yönünde tanısal açıdan yardımcı olabileceği belirtilmektedir.

2.6.2.4. Akut Ağrılı Diyabetik Nöropati (İnce Lif Nöropatisi)

Nadir olmasına rağmen akut ağrılı diyabetik nöropati sendromlarının birkaç türü vardır. Bunlar tedavinin indüklediği diyabetik nöropati, istenmeyen şiddetli kilo kaybı durumunda ortaya çıkan diyabetik nöropati, bilerek kilo kaybında (diyabetik anoreksiya) görülen diyabetik nöropatidir. İnce sinir liflerinin etkilendiği bu tablo, bacaklarda subakut başlangıçlı ağrılı duyumsama ve bazen gövdeyi içeren proksimal bölgelere yayılmış veya daha diffüz yerleşimli günler-haftalar içerisinde ilerleyen yanma, disestezi ve allodini ile karakterizedir (67,75,145). Otonomik tutulum gözlenebilmekte, duyu kaybı yoktur veya hafif düzeydedir. Motor güç kaybı gözlenmez. Altta yatan bir DSP yoksa, ayak bileği refleksleri korunur. Genel olarak ortaya çıkan şiddetli nöropatik ağrı, otonomik işlev bozukluğu birkaç ay (3-18 ay) sonra geri dönüşlü

monofazik seyir gösterir (68,75,145,146). Tanıya yönelik yapılan standart EMG incelemelerinden patolojik veri elde edilemezken, ince lif hasarını gösterebilmek için ayrıntılı testler (termal eşikler, R-R değişimi, ortostatik tansiyon, ter üretimi ve deri biyopsisi vb.) gerekmektedir (147). Diyabetik ince lif nöropatisi ile yakından ilişkili iki alt tipi arasında otonomik tutulum derecesi açısından farklılıklar gözlenmektedir. İki alt tipten biri kilo kaybıyla, diğeri yoğun tedaviye başlandıktan sonra nöropati gelişimiyle karakterizedir (75).

a) Kilo Kaybında Görülen İnce Lif Nöropatisi:

Ağır kilo kaybı, bu ağırlı İLN'nin belirgin bir özelliği olup, diyabetik kaşeksi olarak da adlandırılır. Kilo kaybı genellikle şiddetli yanıcı ağrı ve allodininin başlangıcından önce, bazen de ağrının başlangıcında ya da ağrı şiddeti hafiflediğinde ortaya çıkar (67,68). Sıklıkla tip 2 DM'li hastalarda gözlenmektedir. İmpotans dışındaki otonomik bulgular nadirdir (69). Bazen yoğun glisemik tedaviye başlandıktan sonra ağrı ve ağır kilo kaybı (ör.% 25'i aşan) gelişir. Ancak bir çok olguda bu durum tedavi başlanması veya değişikliğiyle veya glisemik kontrolün derecesiyle ilişkili değildir (148). Kilo kaybının ciddi bir diyabetik İLN'e neden olan mekanizması bilinmemektedir. Genel olarak bakıldığında yeterli glisemik kontrol ve kilo alımıyla ağrı şikayetindeki azalma nedeniyle iyi prognozlu bir tablo olarak değerlendirilmektedir (68).

b) Tedaviyle İndüklenen İnce Lif Nöropatisi:

İnsülin nevriti olarak da adlandırılan, glisemik kontrolde hızlı bir iyileşme yaşayan kronik hiperglisemi hastalarda genel olarak 2-4 haftada ortaya çıkan nöropati tablosudur (147-150). Kilo kaybı belirgin bir özellik değildir. Ancak kilo kaybı (diyabetik anoreksiya) için insülin tedavisini bırakma geçmişine sahip hastalar (147) ile bazı hastalar yoğun tedaviyi başlattıktan sonra ciddi kilo kaybı yaşarlar. Disotonomi sıklıkla gözlenmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre otonomik semptomlara sahip 3 hastanın 2'sinde ortostatik hipotansiyon ve parasempatik disfonksiyon gözlenmektedir (147). Tedaviyle indüklenen İLN'sinde devam eden

glisemik kontrol ile mevcut klinik kendini sınırlarken, özellikle tip 2 DM tanısına sahip bazı hastalarda kalıcı ağrı ve disotonomi görülebilmektedir (147,150).

Tedaviyle indüklenen İLN riski düşünülerek, hastalarda hedeflenen hemoglobin A1c değerleri değiştirilmemelidir. Çünkü, yüksek kan şekeri seviyesinin hızla normalleşmesinin nöropatiye neden olduğu mekanizma henüz bilinmemektedir. Ayrıca nöropati tablosu hipoglisemi ile açıklanamadığı gibi, hipoglisemi belirtileri de eşlik etmez. Ancak önerilmiş mekanizmalar arasında endonöral ödem ve iskemi (150), glikoz yoksunluğundan indüklenen apoptozis (151) ve nükseden hipogliseminin yol açtığı mikrovasküler nöronal hasar (152) bulunmaktadır.

Yapılan bir çalışmaya göre tedaviyle indüklenen İLN gelişme riski, nöropatik ağrı şiddeti ve otonomik disfonksiyonun hemoglobin A1C'deki azalma şiddeti ile korelasyon göstermiştir. Buna ek olarak çalışmada tip 1 DM veya yeme bozukluğu öyküsü olan, insülin ve diğer oral hipoglisemik ajanları kullanan kişilerde İLN riskinde artış saptanmıştır (153). Altta yatan patolojiyi değerlendirme açısından bakıldığında tedaviyle indüklenen İLN'ne paralel retinal muayene bulgularının kötüleşmesi, ortak bir patofiziyoolojiyi desteklerken (147), sural sinir biopsisinde retinadakine benzer yeni damarların proliferasyonu ile epinöral arterovenöz şant dolaşımı ve arteriyoller atenüasyon gösterilmiştir (150).

2.6.2.5. Diyabetik Fokal Periferik Nöropati:

Kranial, torakal ve ekstremitelere ait sinirlerin tutulumuyla oluşan fokal periferik nöropatilerin birçoğu diyabet ile ilişkilidir. Diyabetik hastalarda en sık periferik mononöropati nedeni bilek segmentinde median sinir tutulumudur. Okülmotor felç, en sık görülen kranial nöropati olup başlıca klinik özelliği pupil cevabının korunduğu, akut başlangıçlı tek taraflı baş ağrısı, ptozis ve ekstraoküler hareket bozukluğu ile kendini göstermesidir (67). Yine 4. ve 7. kranial sinirlere ait nöropati ile diyabet arasında ilişki olduğu düşünülmüşse de net olarak gösterilememiştir (68). Diyabetin diğer sık bir komplikasyonu, tek taraflı olup, bazen intraabdominal bir süreç, herpes zoster veya omurgaya ait bir patoloji olduğunu düşündüren akut karın ağrısıyla ortaya çıkan trunkal (thorasik) radikülopatidir (68).

Median, ulnar, radyal, lateral femoral kutanöz, fibular ve plantar sinirler gibi sinirler diyabetli hastalarda sıkışmaya veya kümülatif travmaya duyarlı olduklarından sıklıkla yaralanır (70). Hasara yatkınlık yaratan etmenler şüphesiz multifaktoryal olup,

metabolik ve iskemik faktörler, reinnervasyonun bozulması, obezite (vücut kitle indeksi karpal tünel sendromu için bağımsız bir risk faktörü) yer almaktadır. "Tuzak" mononöropatilerinin sıklığı diyabette artsa da, bu sonuç normal sinir ileti çalışmalarının sonuçlarının yorumlanmasına yansımaktadır. Median mononöropati için standart elektrofizyolojik kriterler hafif diyabetik DSP'li hastalara uygulandığında, hastaların beşte birinin fazlasında karpal tünel sendromu açısından asemptomatik olmasına rağmen "pozitif sonuç" göstermektedir. Sonuç olarak diyabetik hastalarda tuzak nöropati tanısı konacağı zaman 'yanlış pozitif' sonuçlar göz önünde bulundurulmalıdır.

2.7. Diyabetik Nöropatide Kullanılan Tanısal Yöntemler:

2.7.1. Standart EMG yöntemleri:

Diyabetik polinöropati tanısına yönelik yapılan incelemelerde standart olarak kullanılan duyu-motor sinir iletim çalışmalarının yanında iğne EMG ve geç yanıtlar kullanılabilmektedir (154).

2.7.1.1. Motor Sinir İletim Çalışmaları

Diyabete ait en sık nöropati alt tipi olarak belirtilen distal simetrik sensorimotor polinöropati düşünüldüğünde, tipik olarak uzunluk bağımlı tutulum nedeniyle tutulum alt ekstremitelerden distalinden başladığından tibial ve peroneal motor yanıtlar incelenmeli ve uzamış motor distal latans, sinir ileti yavaşlaması, amplitüd düşüklüğü ayrıntılı olarak tetkik edilmelidir. Ayrıca incelemeye üst ekstremitelerde median ve ulnar motor sinirler de dahil edilmelidir (154).

2.7.1.2. Duyusal Sinir İletim Çalışmaları

Distal simetrik sensorimotor polinöropatide duyu tutulum daha ön plandadır. Alt ekstremitelere ait duyu incelemelerde sural, süperfisiyal peroneal, posterior tibial ve safen sinirlerde ileti hızlarında yavaşlama, amplitüplerinde düşme gözlemlenebilmektedir. Üst ekstremitelerde ise median, ulnar, radial duyu sinirlerinin iletim hızı ve duyu sinir aksiyon potansiyelleri incelenmelidir.

2.7.1.3. Geç Yanıtlar:

Yapılan çalışmalara göre diyabette F yanıtları en sık ekstensör digitorum brevis, abduktör hallusis, tibialis anterior ve soleus kaslarından, tibial ve peroneal sinir uyarımlarıyla çalışılmıştır. Genel olarak maksimal iletimin diffüz olarak yavaşlaması veya yanıt alınamaması gibi bulgular patolojik olarak kabul edilmiştir. Bazı

araştırmacılar F-dalgasının rutin sinir iletim çalışmalarından daha değerli olduğunu öne sürmüşlerse de bu görüş genel kabul görmemiştir.

Soleus H-refleksine ait iletim hızında yavaşlama veya yanıt alınamaması tanımlanmış ise de özellikle S1 kök tutulumundan ayırt etmekte zorluklar söz konusudur. Ayrıca yaş artışı ile elde edilebilme oranındaki düşme nedeniyle kullanımının pratik bir seçim olmadığı görüşü hakimdir.

Hiçbir semptomatik bulgusu olmayan tip 2 DM'li hastalarda yapılan bir çalışmaya göre subklinik PNP oranının yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmaya göre olguların %70'inde duyusal, %53'ünde motor sinir iletim hızlarında elde edilmiştir (154). Diyabetik duyusal PNP'nin ileri evrelerinde kalın sinir lifleri ile birlikte otonomik kontrolden sorumlu ince sinir liflerinin tutulması ile ayak ülserasyonu (diyabetik ayak) ve nöropatik osteoartropati riskinin arttığı gösterilmiştir.

2.7.1.4. İğne EMG

Ayak kaslarında distal simetrik sensorimotor PNP'ye bağlı olarak spontan denervasyon aktiviteleri, seyrelmiş interferans paterni, MUP süresinde uzama veya polifazi saptanabilmektedir.

2.7.2. Kantitatif Duyusal Testler:

2.7.2.1. Termal Eşik

Isı-ağrı eşiklerine ait patolojiler, ince liflere ait fonksiyon bozukluğunu yansıtır. Değerlendirmede CASE IV, termoestezyometre ve Medoc araçları da dahil olmak üzere birçok araç değerlerin ölçümünde kullanılmıştır. 498 tip 2 diyabetik hasta ve 434 kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada, yükselmiş sıcak eşiğinin (%60.2), anormal soğuk eşik (%39.6) ve anormal sural sinir iletim hızı (%12.9) ile karşılaştırıldığında en sık görülen anormallik olduğu bildirilmiştir (155). Bununla birlikte, semptomatik nöropatisi olan ve olmayan 59 diyabetik hastanın ele alındığı bir çalışmada, soğuk algı eşiklerinin ve intraepidermal sinir lifleri dansite değerleri ile sıcak algı eşikleri arasında fark görülmemiştir (156). 191 diyabetli hastayı kapsayan benzer bir çalışmada, ağrılı nöropatisi olan ve olmayan hastalarda ısı-ağrı eşikleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (157).

2.7.2.2. Ağrı İle İlişkili Uyandırılmış Potansiyeller:

Tamamen normal elektrofizyolojisi olan 57 diyabetik hastayı kapsayan bir çalışmada, cildin nosiseptif elektrik uyarımı ile elde edilen yanıtların değerlendirmesinde, ağrı ile ilişkili uyarılmış potansiyeller (PREP'ler) için latansın artmış, amplitüdün azalmış olduğu gösterilmiştir.

2.7.2.3. Sinir Akson Refleksi /Flare Yanıtı:

Nosiseptif C lifinin uyarımı hem spinal kordta ortodromik iletime hem de diğer akson dallarına karşı antidromik iletime neden olur. Devam eden süreç substant P ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid gibi peptidlerin salınımı uyarılarak vazodilatasyon ve permeabilite artışı ile sonuçlanır (158). Çalışmalar, diyabete bağlı nöropatik hastalarda sinir akson refleksinin aracılık ettiği bu nörovasküler yanıtın azaldığını, diğer sinir fonksiyonu ölçümleriyle korele olduğunu ve diyabetik nöropati hastalarının değerlendirilmesinde makul sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu göstermiştir (159,160).

LDI flare testi 44°C ısıya bağlı vazodilatasyonu (161) değerlendirir ve bozulmuş glikoz toleranslı (162) ve nöropatisi olan-olmayan tip 2 diyabetik hastalarda azalır (163,164). Ancak uzun süreli tip 1 diyabetli hastalarda ilginç olarak normal bulunmuştur (162).

2.7.3. Deri Biyopsisi:

Deri biyopsisi, minimal invaziv bir işlem olup, intraepidermal sinir liflerinin morfolometrik kantifikasyonuna olanak tanımaktadır (165,166). İntraepidermal sinir lifi yoğunluğunun değerlendirilmesinde gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenlik, iyi bir uyum gösterir (166). İntraepidermal sinir lifi yoğunluğu yaşla birlikte düşer ve ağırlık veya boy uzunluğundan etkilenmemektedir (167). 550 katılımcı ele alınarak yapılan en son araştırmada, intraepidermal sinir lifi yoğunluğu için normatif bir veri tabanı derlenerek yaşın etkisi gösterilmiştir. Ancak boy, kilo veya VKİ'nin etkisi saptanmamıştır (168). Sadece epidermisin innervasyonunu değerlendirmede yardımcı ve punch biyopsisi ile iyi uyum gösteren blister tekniğine göre daha az invaziv özelliklidir (169).

DSPN'de intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ölçümünün duyarlılığını ve özgüllüğünü değerlendiren çalışma mevcut değildir. Bununla birlikte, İLN'deki birkaç

çalışma DSPN'li hastaları içermektedir. Saf İLN'li 58 hastada, ayak bileğinde mm başına ≤ 8.8 'lik IENF yoğunluğu sınır değeri, %77.2 sensitivite ve %79.6 spesifite göstermektedir (170). Benzer şekilde saf İLN'li 67 hastada %88 duyarlılık ve %88.8 özgüllük bildirilmiştir (171). 65'i diyabetik hasta olan İLN'li 210 hastayı içeren bir çalışmada, Z skorları ve 5. Persentil değerleri, en yüksek spesifiteyi (sırasıyla % 98 ve %95) sağlamıştır. Ancak ROC analizi (özgüllük %64, duyarlılık %78) ile karşılaştırıldığında çok düşük duyarlılık (sırasıyla %31 ve %35) vermiştir (172). Bu bulgular, cilt biyopsisinin tanısal veriminin seçilen referans ve kesme değerleri ile İLN'nin tanımına bağımlı olabileceğini düşündürmektedir.

The American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine ve American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation'a göre cilt biyopsisinin DSPN, özellikle de SFN tanısı için tanısal değerinin C düzeyinde olduğunu önermiştir (173). The European Federation of the Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society gözetimi altında yapılan daha yakın zamanlı bir araştırmada ise, deri biyopsisinin kullanımına ilişkin rehber tekrar gözden geçirilmiş olup, intraepidermal lif yoğunluğu ölçümünün, A düzeyde öneriyle İLN klinik tanılarını doğrulamak için güvenilir ve verimli bir teknik olduğu sonucuna varılmıştır (174).

2.7.4. Sinir Biyopsisi:

Geleneksel olarak sinir biyopsisi, myelinize sinir lifi yoğunluğunun ölçümünde kullanılan bir yöntem olup (175,176), gelecekteki muhtemel nörofizyolojik defisitlerin gelişimini de öngörebilmektedir (177). Birkaç çalışma miyelinsiz sinir lifi hasarını gösterirken bazı çalışmalar myelinli sinir liflerinin hasarının daha önce gerçekleştiğini, bu nedenle sinir biyopsisinin erken dönem DSPN'yi saptamak için kullanılabileceğini belirtmektedir (178). Bununla birlikte fasiküler bir biyopsi yapılması gerektiğinden, sinir biyopsisi işleminin uzmanlaşmış kişilerce yapılması gerekmektedir. Tanıda kullanılabilecek bir diğer yöntem olan elektron mikroskopisi, önemli uzmanlık gerektiren bir yöntem olup kantifikasyon yapabilen çok az merkez vardır. Bu nedenle, DSPN'yi teşhis etmek için kullanılması önerilmemektedir (179).

2.7.5. Korneal Konfokal (Eş odaklı) Mikroskopisi

Kornea konfokal mikroskopisi incelemesi, diyabetik nöropati, idiyopatik küçük lif nöropati, bozulmuş glikoz toleransı hastalarında (180), Fabry hastalığında veya ağırlı

bir nöropati tablosunda (181) küçük duyusal korneal sinir lifi kaybını saptanmasında yardımcı (182), korneanın Bowman katmanında subbazal sinir pleksusu incelenerek yapılan noninvazif oftalmik bir tekniktir. Kornea sinir lifi hasarı, diyabetik hastalarda intraepidermal sinir lifi hasarı ve nöropatinin şiddeti ile korelasyon göstermekte olup (183,184), bu durum ağırlı diyabetik nöropatili hastalarda daha belirgindir (183). Aynı zamanda korneal sinir liflerinin kaybı ile diyabetik retinopati evresi arasında da bir korelasyon gösterilmiştir (185). Korneal konfokal mikroskopinin, intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ile karşılaştırıldığında erken hasarın tespitinde daha yararlı olabileceği gösterilmiştir (183). Genel olarak bakıldığında korneal konfokal mikroskopi, ince lif nöropatisinde nöropatik defisite ait progresyon ve regresyonun değerlendirilmesinde yardımcı olabileceği kabul görmektedir.

2.7.6. Sudomotor Disfonksiyon İle İlişkili Testler:

2.7.6.1. Sempatik Deri Yanıtı

Sempatik deri yanıtı ter bezleri ile ilgili yanıt dolayısıyla ince sinir liflerinin değerlendirilmesinde yardımcı bir testtir. Somatik bir sinirin elektriksel olarak uyarımı sonrası ekrin ter bezlerinin aktivitesi ile ilişkili deri elektriksel potansiyelinde oluşan refleks yanıt incelenmektedir (186,187). Sudomotor fonksiyon (veya ter bezi aktivitesi) sempatik sistem kontrolü altındadır. Etki olarak mikrovasküler cilt akımını arttırmakta, vazodilatasyon sonucu hiperemi, deri sıcaklığında artış ve ter bezlerinin aktivasyonunu sağlamaktadır.

Genellikle aktif kayıt elektrodu ekrin bezlerin en fazla bulunduğu ayak tabanı veya avuç içine, referans elektrot ise ayak ve el ekstansör yüzüne yerleştirilmekte, elektriksel uyarım yeri açısından ise ayakbileğinde posterior tibial sinir, el bileğinde median sinir tercih edilen bölgelerdir. Uyarım yerinden bağımsız olarak ellerde genellikle SDY latansları daha kısa, amplitüdları daha yüksektir (188-192). Uyarı, süresi 0,1-0,2 sn, şiddeti 20-30mA ölçüsünde verilmektedir. Ardı sıra verilen 10 uyarıya yanıt alınamadığında yanıt yok kabul edilir. Dört ekstremitenin birinde yanıt yoksa veya sağ ile sol taraf arasında %50'den fazla amplitüd farkı varsa sonuçlar anormal olarak yorumlanabilir. Yaşla birlikte SDY latansında uzama, amplitüdünde de azalma gözlenir (190). SDY'nin P ve N olarak sınıflandırılan iki tip dalga formu vardır. P tipi dalga, ilk polariteden veya faz sayısından bağımsız olarak, en büyük pozitif bileşenin, en yüksek negatif bileşenden büyük olduğu dalga tipi olarak tanımlanırken, N tipi dalgada ise

baskın olan bileşen negatif yönde olandır. Tüm SDY'ler P ve N tipteysen sırasıyla P ve N paterni olarak adlandırılır. Ardışık kayıtlar sırasında, her iki tip (P ve N) birlikte bulunuyorsa M paterni olarak isimlendirilir (193).

SDY ölçümünde artan şiddette verilen uyarılar düşük amplitüdlü yanıtlara neden olabilmektedir. Bunun nedeni olarakta habitüasyon gösterilmektedir. Bunun için uyarı benzer şiddette ve düzensiz aralıklarla verilmesi önerilmekte, ilk çıkan yanıtların önemli olduğu belirtilmektedir. Yanıtın elde edilemediği durumlarda provakasyon açısından el çırpma, öksürme, derin ispirasyon gibi yöntemler uygulanabilir (187,190,191).

SDY arkının, afferent yolunu kalın miyelini duyu liflerinin, merkezi geçiş ve efferent yolunu sempatik pregangliyonik ve postgangliyonik ince sinir liflerinin oluşturduğu düşünülmektedir. SDY'nin latans değerinin başlıca sudomotor yolların efferent iletiminden sorumlu miyelinsiz C liflerinin iletimini yansıttığı düşünülmektedir. Merkezi geçiş veya afferent sinir iletimindeki gecikmenin latansa katkısı düşüktür. Ancak miyelinsiz liflerinin iletiminde -'ya hep, ya hiç' prensibine uygun olarak - yavaşlamanın söz konusu olamayacağına dair görüşler SDY latansının tanısai değerini sorgulamamıza neden olmaktadır (194,195). Amplitüd ölçümü ise aktive olabilen ter bezi yoğunluğu değerlendirilmesine yardımcı olduğu düşünülmüşse de, elde edilen yanıtların morfolojilerinin değişkenlik göstermesi amplitüdlere değerlendirmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle, bir çok çalışmada periferik nöropatilerde SDY'lerin latanslarında uzama, amplitüdlere düşme saptanmışsa da (196,197) SDY'nin otonomik sinirlerin daha çok niteliksel değerlendirilmesini sağladığı ve SDY'nin mutlak yokluğunun ancak kesin bir anormallik bulgusu olabileceği görüşü hakimdir (188-190,198).

337 diyabetli hastanın alındığı bir çalışmada, SDY'nin nöropati varlığını veya yokluğunu ayırt edemediği bildirilmiştir (199). Bununla birlikte, son yapılan araştırmalarda ayak ülseri riski açısından prediktif değeri gösterilmiştir (200). Ek olarak diyabetik otonom nöropatiyi saptamada %87.5 duyarlılığa, %88.2 özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir (201).

2.7.6.2. Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Testi

Bu testle, asetilkolin iyontoforezine lokal ter cevabı yanıtı bakılarak sudomotor fonksiyon değerlendirilir (202). Temel olarak distal İLN'nin saptanmasında oldukça duyarlı olduğu gösterilmiştir (203). Kantitatif sudomotor akson refleks testi, sempatik

deri yanıtı ile değerlendirilen polisinaptik yolakların aksine postgangliyonik akson fonksiyonunu değerlendirir. Erken dönemde nöropati tanısı alan 31 diyabet hastasından oluşan bir seriye göre, bu yöntemin erken dönemde nöropatiyi saptama konusunda sempatik deri yanıtına nazaran daha iyi olduğu gösterilmiştir (203).

2.7.6.3. Neuropad Test:

Neuropad testi, derinin sempatik kolinerjik innervasyonunun bütünlüğünü tanımlamak için renk değişikliğinin kullanıldığı basit görsel bir testidir. Neuropad yanıtlarının, modifiye nöropati özürülük skoru, kantitatif sensoryal testler, kardiyak otonomik nöropati ve intraepidermal sinir lifi kaybıyla korelasyonuna bakıldığında DSPN'yi saptamada nispeten yüksek duyarlılıkta fakat daha düşük özgüllükte olduğu gösterilmiştir (204,205). Yeni bir çalışmada, normal nöropati özürülük skoru olanlarda anormal neuropad testinin 5 yıl sonra diyabetik nöropati gelişimini öngörebileceğini göstermiştir (206). Bu araştırma ile nöropati özürülük skoruna bakılarak erken dönemde bir İLN'li hastasının gözden kaçırılabilceğini göstermiştir.

2.7.6.4. Sudumotor İnervasyon

Yakın zaman içerisinde cilt biyopsilerinde yeni bir stereolojik teknik uygulanmış ve ter bezi sinir lif yoğunluğu, nöropatik semptomlar, nörolojik defisitler ile ter üretimi arasında bir korelasyon gösterilmiştir (207). Fakat, diyabetik İLN'li hastalarda morfolometrik veriler sınırlıdır ve daha ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

2.7.7. Kardiyovasküler Otonomik Testler:

Otonom sinir sisteminin işlevlerini değerlendirmek için birçok yöntem kullanılabilir. Bunlar vazomotor kontrol, baroreseptör refleksleri, sudomotor işlevin yanı sıra pupiller, mesane ve bağırsağın inervasyonu gibi çalışmaları içerir (208-210). Bununla birlikte, bu testlerin değerlendirilmesi karmaşık olup, araştırma dışında yaygın olarak kullanılmayan, uzmanlaşmış ekipman ve yüksek eğitimli personel gerektirir (209, 211).

Kullanılan testler, otonomik sinir sisteminin hangi bölümlerinin etkilendiğini göstermektedir. En sık uygulanan testler; derin solunuma kalp hızı yanıtı, valsalva manevrasına kardiyak ve vasküler yanıtlar ile tilt testine kalp hızı ve kan basıncı yanıtlarıdır (211).

Genel olarak, sempatik sinir sistemi Valsalva manevrasına (özellikle geç faz II ve faz IV yanıtlar) ve ayağa kalkışa ya da tilt testine kan basıncı yanıtı ile, parasempatik sinir sistemi ise derin solunuma ve valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı ile değerlendirilir.

Otonomik fonksiyon ile ilişkili bozukluk, periferik nöropatilerde sıklıkla görülür ve bazen tek başına bazen de mevcut klinikle beraber kendini gösterir (208,212). Disotonomi, özellikle yaşlı hastalarda, ciddi morbiditeden sorumlu olup ortostatik hipotansiyon gibi bazı belirtiler, spesifik tedaviye cevap verebilmektedir (210,213). Bu nedenle, disotonominin periferik nöropati özelinde erken tanınması büyük önem taşır. Bu açıdan kullanılan başlıca yöntemlerden biri kalp hızı değişkenliği (R-R interval değişkenliği (RRİV)) testidir.

RRİV'nin sinirsel kontrolü kısmen parasempatik reflekse bağlıdır (214). Parasempatik yanıt, ince miyelinli vagal liflerle kalbe iletilen tonik kardio-inhibitor yanıt oluşturan vagus çekirdeğinden kaynaklanmaktadır. Vagal nukleusta, baroreseptörlerden ve diğer periferik reseptörlerden girdi alan tractus solitarius'un çekirdeği tarafından kontrol edilir (214). RRİV'nin vagal otonomi disfonksiyonunun değerlendirilmesinde en basit ve güvenilir test olduğu iddia edilmiştir (215-218). RRİV'yi değerlendirmek için eğim, ayakta durma, karotid sinüs uyarımı, yüz imersiyonu ve vagal tonusu değiştirdiği bilinen diğer manevralar provakasyon amacıyla kullanılmaktadır.

Kardiyak otonomik diyabetik nöropatinin, subklinik evrelerde dahi saptanabilen ilk bulgusu kalp hızı değişkenliğindeki azalma olabileceği belirtilmektedir (219,220). Neden olarak ise nöropati tablosunun uzunluk bağımlı tutulumundan dolayı uzun bir yapıda olan vagal sinirin ilk başta tutulabileceği gösterilmiştir (221).

RRİV ölçümünde '*Delay Line*' tekniği kullanılarak kayıt edilen QRS kompleksinin tepesi, osiloskop sol kenarına göre ayarlanır ve iki ardışık QRS kompleksi ekrana sığacak hale getirilir. Kayıtlama için her iki el sırtına yapıştırılan EEG-disk elektrodu veya sensoriyal uyarım ve yazdırımda kullanılan yüzük elektrodlar kullanılabilmektedir. İkinci yöntemde yüzük elektrodlar her iki baş parmağına, zemin elektrod ise iki bilekten birine yerleştirilir. İlk elde edilen QRS kompleksi tetiklendiği için ikinci elde edilen QRS kompleksinin buna göre değişmesi R-R intervali değişkenliğinin temelini oluşturur. Yöntem olarak, istirahat ve derin solunum

sırasında (6/dk) en az 20 QRS kompleksi tetiklenip, diğer 20'sindeki R-R interval değişikliklerine bakılır. Değerlendirmede R-R intervalinin en kısa ve en uzun olan limit değerleri ile 20 R-R intervali ortalaması alınır. R-R intervali bu şekilde ifade edilebileceği gibi, ortalama R-R intervalin yüzdesi olarak da ifade edilebilmektedir. Formül olarak (en kısa ve en uzun R-R intervali arasındaki fark/ortalama R-R intervali değeri) X 100 olarak ifade edilir. İstirahatte bu değer $18,9 \pm 7,2$, hiperventilasyonda $31 \pm 9,3$ normal değerler olarak kabul edilmektedir. Fakat yaşla birlikte azaldığı unutulmamalıdır. Genel olarak gençlerde jitter değeri 100 msn üzerinde iken, yaşlılarda 100 msn'nin altına inme eğilimindedir. Normal değerlere göre %50'den fazla R-R interval değişkenliği varsa, değer patolojik olduğu düşünülmelidir (154).

RRİV kalp yetmezliği, Mİ, depresyon vb. nedenlerle etkilenebilmektedir. Bu test kalp hızını etkileyebilecek medikal tedavi almayan sinüs ritmine sahip bireylerde yapılmalıdır. Hiperventilasyonda bireyin derin şekilde 2 dk boyunca solunum yapmasına özen gösterilmelidir. Aksi halde KOAH vb. solunum rahatsızlığı olan veya verilen komutlara uyumsuz hastalarda yanlış sonuçlar görülebilmektedir. Diğer bir provakasyon yöntemi olan valsalva manevrasının, aşık kalp yetmezliği ve proliteratif retinopatisi olan hastalarda kontrendike olduğu unutulmamalıdır (154).

2.7.8. Kutanöz Sessiz Periyot

2.7.8.1. Genel Tanım

Kutanöz uyarımlar, sinir sisteminin çoklu seviyelerinde motor aktivite üzerinde etki göstermektedir. En güçlü kutanöz reflekslerden biri olan KSP, derideki duyuşal bir sinirin şiddetli uyarımının ardından istemli kasılmada ortaya çıkan kısa süreli duraklama ile oluşur (154,222,223).

KSP, rutin elektrodagnostik yöntemlerle yeterli düzeyde değerlendirilemeyen duyuşal sinir yanıtlarının incelenmesine olanak sağlamakla birlikte bu yöntemin motor ve duyuşal fonksiyonları etkileyen santral sinir sistemine ait hastalıkların değerlendirilmesinde yardımcı olabileceği görüşü hakimdir.

Fizyolojik olmayan uyarımlar ile oluşturulan kutanöz refleksler, motor kontrol altında yatan nöral yapılar arasındaki ilişkinin anlaşılmasına yardımcıdır. Normal şartlarda, propriyoseptif ve dokunma ile ilişkili afferentler derideki basıncı ve kaslardaki gerilmeyi kodlayan duyuşal sinyaller üretirler. Üretilen duyuşal geri bildirim ile istemli

hareketlerin çevre ile uyumu bu sağlanmaktadır. Parmaklarda yerleşimli düşük eşikli mekanoreseptörler kaynaklı taktıl afferentler, el kaslarının innervasyonun sağlayan motor nöronlar üzerindeki etkisiyle ince motor hareketlerin kontrolüne katkıda bulunurlar.

Kutanöz sessiz periyodu ortaya çıkarmak için kullanılan yüksek eşikli uyarı, ani bir şekilde ortaya çıkan zararlı veya tehlikeli bir olayın oluşturduğu duysal uyarana benzetilebilir. Ekstremitenin hareketi sırasında buna benzer şiddetli bir uyarı ile karşılaşıldığında kutanöz uyarı, hareketi durduracak güçlü bir inhibisyona yol açar. Üst ekstremitelerde parmak uyarımı, el kaslarında inhibisyona kolun fleksör grup kaslarının da ekstasyonuna neden olarak KSP ile koldaki geri çekilme refleksinin uyarımı sonucu elin açılıp uyarıdan kaçırılmasına neden olmaktadır. Ekstremitelerde elde edilen KSP'nin, çoklu reflekslerin aksine habitüasyona belirgin şekilde dirençli olduğu, tekrar tekrar ortaya çıkarılabildiği ve kuvvetli kontraksiyonlar esnasında bile devam edebileceği gösterilmiştir. Varolan bu göstergeler KSP'nin koruyucu bir refleks olduğu görüşünü desteklemektedir. Aynı şekilde, yüze veya dişlere verilen ağırlı uyarı takiben çiğnemeyi durduran masseter inhibitör refleksinin de çene açma refleksinin bir bileşeni olarak koruyucu rolü olduğu düşünülmektedir (222).

2.7.8.2. Kutanöz Sessiz Periyot'un Elde Edilme Yöntemleri

KSP, standart EMG cihazı kullanılarak kolaylıkla elde edilebilmektedir. Sinir iletim incelemeleri için rutin olarak kullanılan yüzeysel elektrotlar, kastan kayıt almak ya da sinirlerin uyarımı için kullanılabilir. Hastaya maksimal kontraksiyonun yaklaşık %20 ile %80 arasında isometrik kası esnasında, saptanan duysal eşik göre belirli şiddette elektriksel uyarı verilir. Kontraksiyonun sürekliliği için, güç dönüştürücü (force transducer) kullanılabilmekte ya da EMG ses sinyali dikkate alınmaktadır.

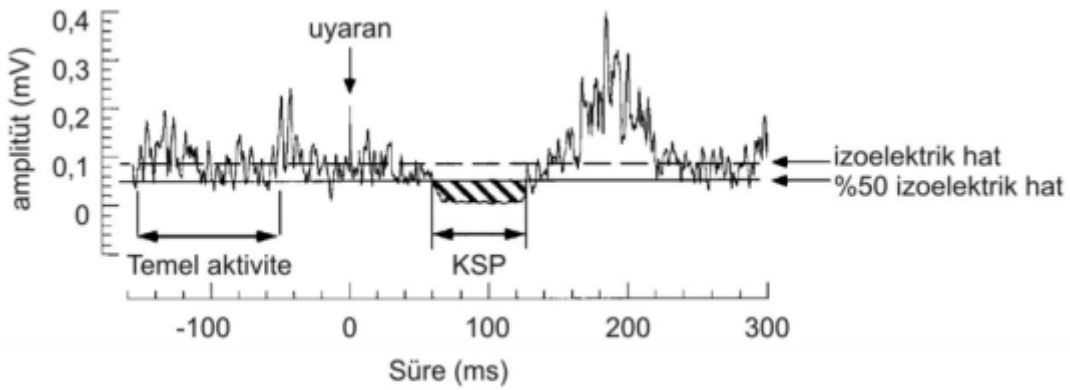
Duysal eşik (sensory threshold, ST), hastanın algılayabileceği en düşük şiddetteki uyarı olarak tanımlanır. KSP süresi, uyarının şiddeti ile ilişkilidir. Maksimum KSP süresi, yapılan çalışmalara göre duysal eşikinin 8-15 katı bazen de 20 katı şiddette supramaksimal uyarı vererek ortaya çıkarılabileceği bildirilmiştir. Uyarı süresi ise genellikle 0,2-0,5 ms olarak uygulanmaktadır.

KSP çok geniş bir kontraksiyon kuvveti aralığında elde edilebilmektedir. EMG sessizliğin tam olması kontraksiyon kuvveti ile ters orantılı olup, maksimum kontraksiyon sırasında elde edilen KSP en değişken ve en kısa özelliktedir. Bu nedenle

KSP'nin incelendiği bir çok çalışmada, maksimum kontraksiyonun %20 ile %80'i arasında sabit düzeyde izometrik kontraksiyon kullanılmıştır.

Klinikte traselerin sadece görüntüsüne bakmak KSP'nin varlığını anlamak için genellikle yeterlidir. Ancak subklinik anormalliklerin saptanabilmesi için KSP'ye ait latans, süre ve bütünlüğünün kantitatif ölçümü gerekir. KSP latansı boy ile doğru orantılı olarak uzar. KSP latans ve süresi traseden traseye değişirken, bittiği yer traseler arasında genellikle uyum göstermektedir. EMG'deki sessizlik döneminin tam olmadığı durumda tek tek trase ölçümü değerlendirme açısından zorluk yaratmaktadır. Bu nedenle, traselerin averajlanması ve rektifikasyonu yapılarak EMG'deki temel aktiviteye göre düşüşün kantitatif kriterler göz önünde bulundurularak incelenmesi gerekir. KSP'nin başlangıç ve bitişi, EMG'nin uyarı öncesi temel aktivitesinin %50 ya da %80'inin altına düştüğü zaman birimi gibi kantitatif kriterlerle tanımlanabilmektedir.

Şekil 1:10 EMG Trasesinin Rektefiye Edilmesi Sonrası Alınan Ölçüm Örneği (222)



2.7.8.3. Kutanöz Sessiz Periyot Oluşum Mekanizması:

Spinal inhibitör refleks olarak kabul edilen KSP'nin afferent yolu ve spinal bağlantıları son yıllarda geniş bir şekilde araştırılmaktadır.

KSP'nin afferent kolunun oluşumuna katılan başlıca yapının ince miyelinli Aδ liflerinin olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Bu liflerin çapları 1 ila 6 µm, iletim hızları 5-30 m/s arasında olup, daha kalın liflere görece daha yüksek uyarılma eşğine sahiptirler. Yapılan bir çalışmada, KSP elde edilmesi için gereken yüksek şiddette

uyarımların, sural sinir kayıtlamalarında iletim hızları 15-20 m/s olan geç yanıtlara yol açtığı gözlenmiştir.

KSP oluşturmak verilen elektriksel uyarı, ince liflerle beraber kalın çaplı liflerinde uyarımına neden olmaktadır. Ancak KSP'ye ait uzun latansı, yavaş ileten afferentlerin sorumlu spinal bir refleks olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca duyusal yanıtlar elde edilemeyen duyusal nöropatisi olan hastalarda normal KSP yanıtları elde edilmiştir (224,225). Duyusal sinir aksiyon potansiyellerinin miyelinli sinir liflerinin iletimini yansıttığı düşünüldüğünde, KSP oluşumuna kalın çaplı liflerin katkısının zayıf olduğunu düşündürmektedir (224-226).

Spinal seviyede inhibisyonun oluşumuna dair fizyolojik mekanizma halen net olarak ortaya konulamamıştır. Yapılan çalışmalarda, KSP'nin motor nöronların presinaptik inhibisyon veya postsinaptik inhibisyonla mı ortaya çıktığı araştırılmış, KSP sırasında spinal motor nöron uyarılabilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla F yanıtları, H refleksleri, motor uyandırılmış potansiyeller incelenmiştir (227-229). Kortikospinal traktusun doğrudan presinaptik inhibisyonu, kortikospinal sinyalleri spinal motor nöronlara ileten spinal ara nöronların presinaptik veya postsinaptik inhibisyonu, spinal motor nöronların postsinaptik inhibisyonu başlıca incelenen yapılarıdır (224,227,228,230,231)

Genel olarak bir değerlendirme yapmak gerekirse KSP, supraspinal inen yolların kontrolü altında olan spinal inhibitör bir refleks olarak kabul görmektedir.

2.7.8.4. Kutanöz Sessiz Periyodun Topografik Dağılımı ve Klinik Kullanım Alanları

Kutanöz bir sinirin kuvvetli uyarımı ile bir çok kasta KSP'ler elde edilebilmektedir. Uyarımın yeri, kol, bacak ve kraniyal kaslar arasındaki özgül dağılımı belirlemektedir. En sık alt ekstremitelerde soleus ve tibialis anterior, üst ekstremitelerde intrinsik el kasları, kraniyal yerleşimli olarak ise masseter ve temporal kaslar kullanılmaktadır.

Üst ekstremitelerde, parmakların stimülasyonu ile uyandırılan KSP başta intrinsik el kasları olmak üzere güçlü bir etkiye sahiptir. Başparmağın uyarılmasıyla meydana gelen KSP yanıtları değerlendirildiğinde en güçlü inhibisyonun tenar ve hipotenar kaslarda olduğu bildirilmiştir (224). Parmak stimülasyonu ile ön kol ve masseter kaslarında daha kısa süreli inhibisyon periyotlarının olduğu, orbikularis oküli

kaslarında ise etkisi gösterilememiştir. Buna ek olarak diğer çalışmalarda, parmak stimülasyonunu takiben ortaya çıkan KSP yanıtlarının kaslarda benzer dağılım saptandığı, biceps ve deltoid kaslarında ise fasilitasyona neden olduğu gösterilmiştir (226,232). KSP süresi ve latansı proksimalden distal kas gruplarına gittikçe uzamaktadır (233). Parmaklara, ele ya da distal ön kola verilen uyarım sonrası tenar kaslardan elde edilen KSP'nin uyarım yerinden bağımsız olarak benzer latans ve sürede olduğu belirtilmektedir.

Alt ekstremitelerde, sural, plantar ya da süperfisiyal peroneal sinirleri uyarılarak extensor digitorum brevis, abductor hallucis, soleus ve tibialis anterior kaslarında KSP elde edilebilmektedir (224,233). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, meralgia paresthetica hastalarında lateral femoral kutanöz sinir uyarımı ile vastus medialis kasında el edilen KSP yanıtlarının latansında uzama, süresinde kısalma gözlenmiştir (234). Trigeminal sinirlerin uyarımı ile temporal ve masseter kaslarında da KSP yanıtları elde edilebilmektedir.

Klinik açıdan kullanımındaki temel hedefin, ince miyelinli sinir hasarının gösterilmesi olmakla birlikte İLN'li hastalarda belirgin KSP anormallikleri çok az araştırmada gösterilmiştir. İLN tablosuna yönelik periferik nöropati tablolarında, karpal tünel sendromunda (bazı çalışmalarda KSP, şiddetli KTS varlığında elde edilememiş ya da latansı uzun bulunmuştur, mekanizması ise bilinmemektedir (235), siringomiyelide, bazı santral sinir sistemi hastalıklarında (tetanoz, Parkinson Hastalığı, distoni, Huntington Hastalığı), migren, gerilim tipi baş ağrısı, fibromiyalji vb. ağrılı tablolarda KSP'nin tanıya yönelik yardımcı bir yöntem olabileceği konusunda araştırmalara devam edilmektedir.

2.7.9. Diyabetik Nöropatide Nöropatik Ağrı ve Tarama Anketleri

Nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırmak ve nöropatik ağrıyı değerlendirebilmek için çeşitli tarama yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions), PainDETECT ve LANSS (The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs) ağrı skalası testleridir.

Başlıca nöropatik ağrının değerlendirilmesinde kullanılan LANSS ağrı ölçeği ağrıyı sınıflamak ve diğer nedenlerden ayırt etmek, uygun tedaviyi belirlemek için gereklidir. LANSS ağrı skalası ilk defa Michael Bennett tarafından nöropatik ağrıyı

nosiseptif ağrıdan ayırt etmek amacıyla kullanılmıştır. Testin klinikte uygulanım kolaylığı ve kısa sürede değerlendirmeye olanak tanınması avantajıdır.

LANSS ağrı skalası 5 soruluk ağrı anketi ve 2 duyu değerlendirmesinden oluşur. Hastalara;

- “Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan duygular oluşturuyor mu?”,
- “Ağrılı bölgede cildinizin normalden farklı bir renk ve görünümü var mı?”,
- “Ağrınız o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu?”,
- “Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu?”,
- “Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir değişiklik hissediyor musunuz?”

şeklinde 5 soru sorulur. Duyu değerlendirmesinde ise allodini ve *pin-prick* değerlendirilir. Toplam puanın 24 olduğu LANSS skalasında, skor 12 puan ve fazlası ise, nöropatik mekanizmaların hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynadığı söylenebilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği Elektrofizyoloji Laboratuvarı'nda Ocak 2017 ile Nisan 2017 tarihleri arasında, diyabet polikliniğinden yönlendirilen tip 2 diyabet mellitus tanılı hastalarda ince lif nöropatisi varlığını araştırmak amacıyla prospektif olarak yürütüldü.

SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 18.01.2017 tarihinde, 426 karar numaralı etik kurul onayı alındı. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunu oluşturan gönüllülerden, bilgilendirme sonrası imzalı gönüllü onam formları (Ek-1) alındı.

Çalışmaya diyabet polikliniği tarafından *American Diabetes Association* kriterlerine göre tip 2 DM tanısı ile takip edilen, yaşları 43 ile 61, diyabet süreleri 4 ile 17 yıl arasında değişen, LANSS skoru 12'nin altında ve LANSS skoru 12 ve üzerinde olan toplam 40 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak, hasta grubu ile benzer yaş aralığında, öyküsünde tip 2 DM tanısı ve herhangi bir nöropatik yakınması olmayan, nörolojik muayeneleri normal olan gönüllü kontrol grubu olguları dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- Tip 2 diabetes mellitus tanısı
- 2- 18 yaşından büyük-65 yaşından küçük olmak
- 3- Endokrin veya metabolik başka hastalıkların olmaması
- 4- Herhangi bir malignitenin bulunmaması
- 5- Morbid obez olmamak
- 6- Herhangi bir genetik hastalığın bulunmaması
- 7- Brakiyal ve lomber pleksus patolojilerinin olmaması
- 8- Servikal ve lomber spinal patolojilerin olmaması
- 9- Bilinen yaygın polinöropatinin bulunmaması
- 10-Gebe olmamak
- 11-Elektrofizyolojik incelemeleri etkileyebilecek medikal tedavi almamak

Belirlenen kriterlere uygun hastaların yaşları, cinsiyetleri, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet hastalık süreleri, insülin-oral antidiyabetik tedavi kullanımları ve HgbA1c değerleri belirlendi. Nöropatik yakınmaları olan ve olmayan hastalarda ince lif nöropatisi varlığını araştırmak amacıyla nörolojik muayene, nöropati semptom skoru ve LANSS ağrı skalası ölçekleri ile değerlendirme sonrası, standart elektrofizyolojik yöntemlerden üst ve alt ekstremitelerde duysal ve motor ileti çalışmaları, F yanıtları çalışılıp, R-R interval değişkenliği, sempatik deri yanıtı ve kutanöz sessiz periyot yöntemleri uygulandı. Yapılan standart sinir iletim çalışmalarında diyabetik polinöropati ve tuzak sendromlara ait anormal (ör: karpal tünel sendromu vb.) sinir iletim çalışma değerlerine sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar LANSS ağrı skoruna göre 12'nin altında ve 12 ve üzerinde olmak üzere 2 gruba ayrılıp, Nöropati Semptom Skoru açısından (bulbar ekstraokuler, fasiyal, dil, boğaz) ve ekstremitelere (omuz çevresi, el, kalça, bacak ve ayaklar) ait kas gücü bulguları, duysal muayene bulguları, otonomik (postural baygınlık hissi, erkeklerde impotans, idrar kontrolünün kaybı, gece ishali) bulgular puanlanarak değerlendirildi. Nörolojik muayenede negatif semptomlar olan dokunma duyusunda azalma, pinprick azalması, sıcak (45°C)/soğuk (20°C) duyusunda azalma, vibrasyon azalması ile pozitif semptomlar olan allodini, pinprick hiperaljezisi ve sıcak-soğuk hiperaljezisi değerlendirildi.

3.1. Elektrofizyolojik Çalışmalar:

Elektrofizyolojik çalışmalar, SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Elektrofizyoloji Laboratuvarı'nda, Medelec Synergy EMG cihazı (Oxford Instruments Medical, U.K.) ile gerçekleştirildi. Tüm hasta ve kontrol grubuna bu çalışmalar ortak olarak uygulandı.

3.1.1. Sinir İletim Çalışmaları

Yüzeyel bar elektrotlar kullanarak üst ekstremitede median ve ulnar sinirlere ait motor ve duysal yanıtlar, alt ekstremitede posterior tibial ve peroneal motor, sural sinire ait duysal yanıtlar incelendi. Ölçümler sırasında cilt sıcaklığının 31-34°C olmasına özen gösterildi. Motor sinir ileti çalışmaları için filtreler 5 Hz–10 kHz, duyarlılık 500 µV ve süpürme hızı ise 20 ms, duysal çalışmalar için ise filtreler 20 Hz – 2 kHz, duyarlılık 10µV ve süpürme hızı 20 ms olarak ayarlandı.

Motor sinir iletim çalışmalarında median sinir bilek ve dirsekten uyarılarak abduktör pollicis brevis (APB) kasından, ulnar sinir bilek, dirsek altı ve üstü bölgelerden uyarılarak abduktör digiti minimi (ADM) kasından, posterior tibial sinir medial malleol ve popliteal fossadan uyarılarak abduktör hallusis kasından ve derin peroneal sinir bilek, fibula başı ve popliteal fossadan uyarılarak extensor digitorum brevis kasından bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) elde edildi. Ek olarak median ve posterior tibial sinirlere ait F yanıtları incelendi.

Duysal sinir iletim çalışmalarında, index (2.) parmak yüzük elektrot uyarımı ile bilek segmentinden median sinir, 5. parmak yüzük elektrod uyarımı ile bilek segmentinden ulnar sinir duysal sinir aksiyon potansiyelleri ölçüldü. Alt ekstremitede bacak arka segmentinden uyarım ile lateral malleolün posteriorundan kayıtlı sural sinir duysal sinir aksiyon potansiyelleri ölçüldü. Yanıtlar ortodromik olarak kaydedildi. Sinir iletim çalışmalarına ait anormal değerlere sahip bireyler çalışma dışı bırakıldı.

3.1.2. R-R İnterval Değişkenliği (RRİV)

Hastalardan kayıt öncesi ağır fiziksel aktivite ve kafeinli içeceklerden kaçınmaları istendi. Kullandıkları kalp hızı üzerine etkili olabilcek beta adrenerjik blokerler, antiaritmik ilaçlar vb. ilaçların yarılanma ömrüne göre uygun olarak ara verildi. Hastalar 15 dakika dinlenme periyodu sonrasında kayda alındı.

Kayıt için yüzük elektrodlar her iki baş parmağa, zemin elektrod ise iki bilekten birine yerleştirildi. EMG cihazının filtreleri 10 Hz-100 Hz'e, osiloskopun duyarlılığı QRS kompleksinin tepe yüksekliğine göre genellikle 200 μ V, süpürme hızı 2 sn olarak ayarlandı. QRS kompleksinin bir tepesi osiloskop sol kenarına göre ayarlanarak iki QRS kompleksinin aynı ekranda görüntülenebilmesi sağlandı. Hastadan istirahat sonrası normal pozisyonunda ve solunum hızında 20 adet QRS kompleksi kaydı alındı. Ardından inspiryum süresi yaklaşık 5sn ekspiryum süresi yaklaşık 5sn inspiryum olmak üzere toplam 10 sn süreli 20 kez derin bir şekilde nefes alıp verilmesi istendi ve QRS kompleksleri o sırada kaydedildi. İstirahatte ve derin inspirasyonda elde edilen en kısa ve en uzun iki R-R tepe arasındaki süre hesaplandı. Formül olarak (en kısa ve en uzun R-R intervali arasındaki fark/ortalama R-R intervali değeri) X 100 uygulanarak istirahat ve derin inspirasyondaki değerler kaydedildi (154).

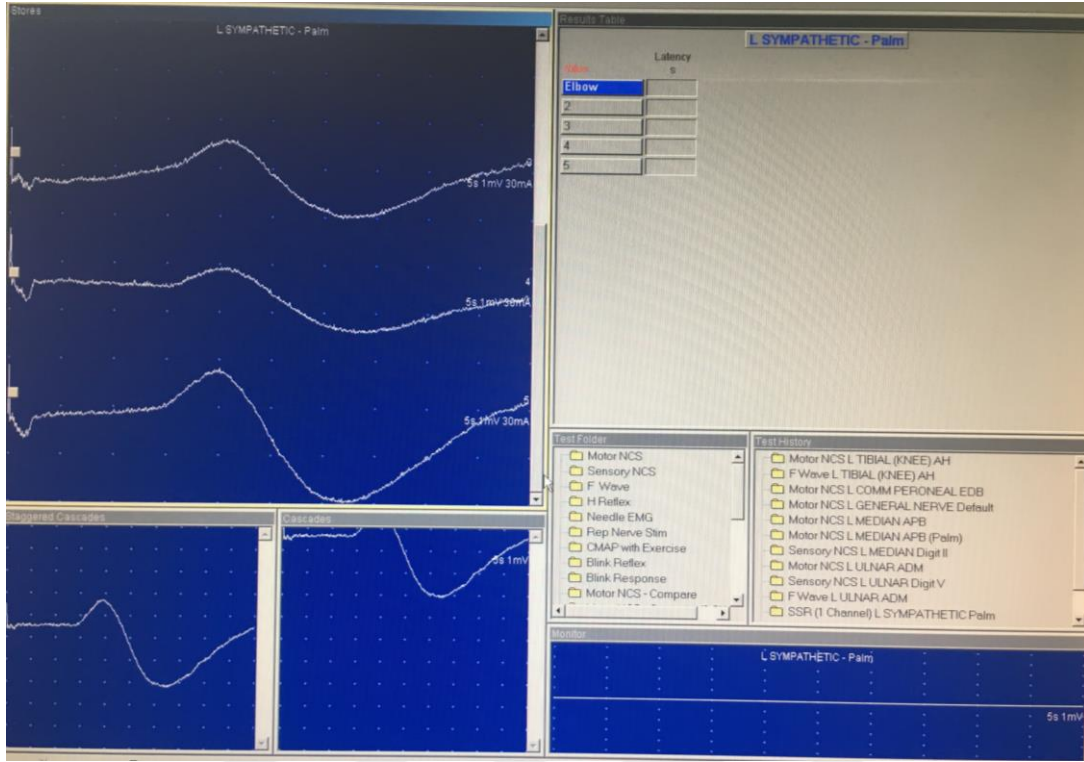
3.1.3. Sempatik Deri Yanıtı

Sempatik deri yanıtı (SDY) için ortamın sıcaklığının 23- 25°C arasında ve sessiz olmasına dikkat edildi. EMG cihazının filtreleri 0,1 Hz-100 Hz'e, duyarlılık 1 mV ve süpürme hızı 10 s olarak ayarlandı. Kayıt, sinir ileti çalışması yapılan ekstremitelerde yapıldı.

Üst ekstremitte SDY kaydı için disk elektrotları avuç içi ve el sırtına, alt ekstremitte SDY kaydı için ise ayak tabanı ve ayak sırtına yerleştirildi. Palmar ve plantar yüzlerdeki elektrotlar aktif, dorsal yüzlerdeki elektrotlar ise referans elektrotlardı. Sinir uyarımı ise median için bilek segmentinden, posterior tibial için medial malleol yerleşiminde uyarıldı. Habitüasyondan kaçınmak uyarı 30-60 saniyelik düzensiz aralıklarla, 30 mA şiddetinde ve üst ekstremitede 0,2 ms, alt ekstremitede 0,5 ms süresinde verildi.

Her ekstremitede 5 SDY yanıtı kaydedildi. Elde edilen en iyi latans ve amplitüd belirlendi. SDY latansı için stimulus artefaktının başlangıcından ilk defleksiyonun (genellikle negatif yönde) başlangıcına kadar olan süre, SDY amplitüdü için ise izoelektrik çizgi-tepe değeri ölçüldü (Şekil 2).

Şekil 2: Sempatik Deri Yanıtı Çalışması

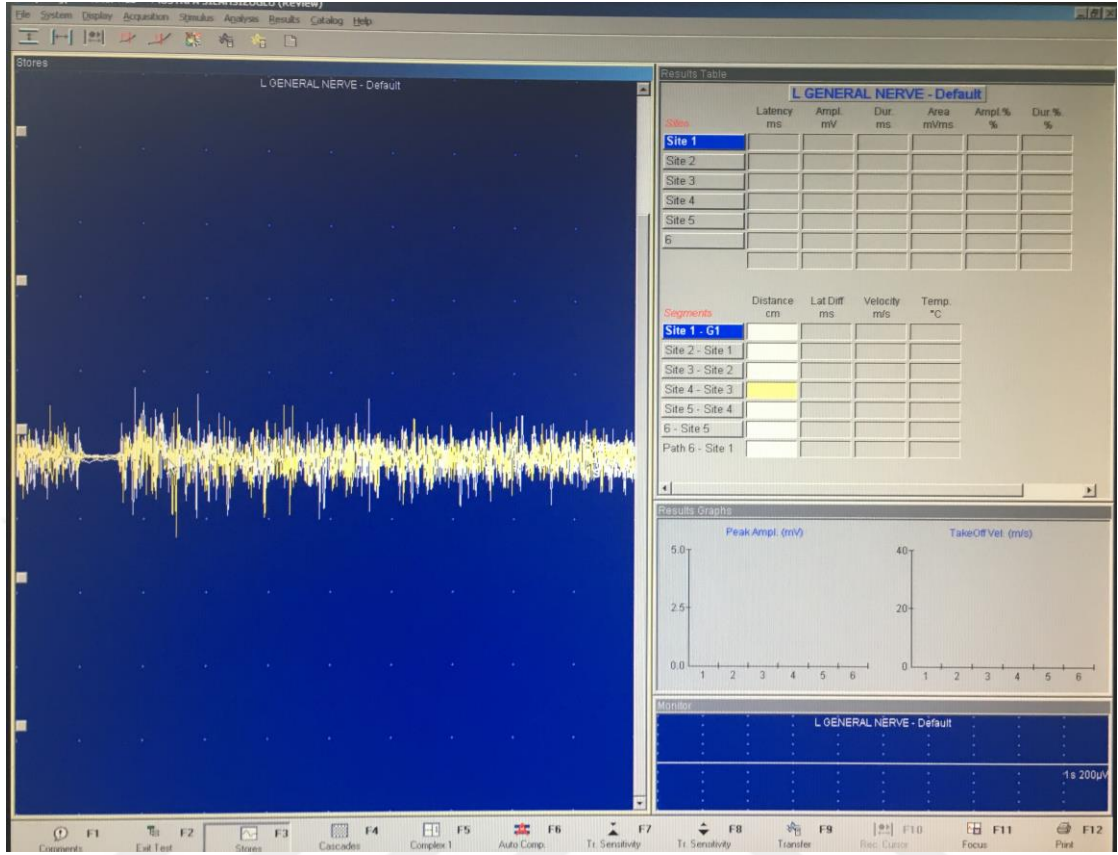


3.1.4. Kutanöz Sessiz Periyot:

Tüm hasta ve kontrol grubunun sinir iletim çalışmaları yapılan ekstremitelerinde APB ve tibialis anterior kaslarına ait kutanöz sessiz periyot değerlendirildi. EMG cihazının filtreleri 50 Hz-5 kHz, duyarlılığı 200 μ V ve süpürme hızı 1 s olarak ayarlandı.

Öncelikle ekstremitelerde uyarım ve kayıtların yapılacağı cilt yüzeyi temizlendi. Üst ekstremitelerde 2. parmak median duyuşal sinir yüzük elektrod ile uyarıldı. Kayıt için kullanılan bar elektrodu ise APB üzerine yerleştirildi. İlk başta 0,5 ms süresinde bireyin hissedebildiği en düşük elektriksel uyarı şiddeti saptandı. APB kasının maksimal kontraksiyonunun %20 ile %80'i arasında sabit düzeyde izometrik kontraksiyonu sağlanmaya çalışılıp duyuşal eşik 20 katı şiddette uyarım verilerek APB kasından sessiz periyotlar kaydedildi ve superempoze edildi. Alt ekstremitelerde ise ayak dorsofleksiyonda izometrik kasılı halde iken lateral malleol posteriorundan uyarım yapıldı, yanıt tabialis anterior kasından kaydedildi. Üst ekstremitelerde de olduğu gibi uyarım şiddeti duyuşal eşik değeri saptanıp, 0,5ms süreli 20 katı büyüklükte verildi. Elde edilen traseler yalın halde ve superempoze edilerek değerlendirildi.

Şekil 3: Kutanöz Sessiz Periyot Çalışması



3.2. İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verildi. Sayısal değişkenlerin bağımsız ikiden çok grupta karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında One Way ANOVA, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. İkiden çok grup karşılaştırmalarının alt grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Bağımsız iki grup arası karşılaştırmalar sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığından Mann Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları Ki Kare Analizi ile test edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmamızda Grup 1'i LANSS skoru 12 ve üzerinde saptanan tip 2 DM tanılı hastalar, grup 2'yi LANSS skoru 12'nin altında olan tip 2 DM tanılı hastalar, grup 3'ü ise kontrol grubunu oluşturan gönüllü bireyler oluşturmaktadır. Her grup 20 olgu içermektedir. Grup 1'de yaş ortalaması $54,3 \pm 5,1$ olan 8 kadın 12 erkek, grup 2'de yaş ortalaması $52,5 \pm 5,1$ olan 11 kadın 8 erkek, grup 3 yani kontrol grubunda yaş ortalaması $52,6 \pm 4,8$ olan 10 kadın ve 10 erkek olgu yer almaktadır. Hastalarımızın herbiri ya OAD ya da insülin tedavisi ya da kombine tedavi kullanmaktaydı. Grup 1'deki olguların yarısı insülin tedavisi kullanırken, grup 2'de bu oran %20 olarak saptandı. Grupların genel özellikleri arasındaki yaş, boy, kilo, VKİ, hastalık süresi, HgbA1c değeri ve kullanılan tedaviler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 10: Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubuna ait olguların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		p
		N	%	N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	12	60,0	9	45,0	10	50,0	0,725
	Kadın	8	40,0	11	55,0	10	50,0	
		Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Min-Maks	P
Yaş		54,3±5,1	43-61	52,5±5,1	43-60	52,6±4,8	45-61	0,428
Boy		165,8±7,9	151-176	165,4±10,5	150-180	166,4±9,3	152-185	0,937
Kilo		77,9±9,6	60-95	78,6±10,4	60-93	74,6±9,5	54-88	0,400
VKİ		28,5±3,4	21-33	28,7±3,6	23-35	26,7±3,2	21-33,7	0,151
Hastalık Süresi		9,4±4,2	5-20	7,9±3,5	4-14			0,170
HgbA1C		8,1±1,8	5,6-11,6	7,5±1,5	5,8-10,9			0,234
		N	%	N	%	N	%	P
Anti DM İlaçlar	İnsülin	4	20,0	1	5,0			0,159
	OAD	10	50,0	16	80,0			
	OAD	6	30	3	15			
	+İnsülin							

Muayene bulguları değerlendirildiğinde grup 1'de en sık bulgunun 20 hastanın 19'unda görülen pinprickte azalma olduğu gözlemlendi, grup 2'de ise 20 hastanın 5'inde

pinprick azalması olduğu saptandı. Hastaların hiç birinde pozitif semptomlardan olan pinprick hiperaljezisi ve sıcak-soğuk hiperaljezisi gözlenmedi. Grup 1'in NSS ve LANSS skor ortalamaları grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (her ikisi için $p<0,001$). Grup 1'in dokunma duyusunda azalma, pinprick azalması, allodini oranları grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Grupların sıcak/soğuk duyusunda azalma oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Grupların üst ve alt ekstremitelere ait vibrasyon süre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,046$ $p=0,037$). Üst ve alt ekstremitelere ait vibrasyon süre ortalamaları grup 3'de grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,020$ $p=0,011$). Grup 1 ile grup 2 arasında ve grup 2 ile grup 3 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 11: Diyabetik nöropatiye ilişkin muayene bulgularının gruplar arası karşılaştırılması

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		
		Ort.±SD		Ort.±SD		Ort.±SD		P
Vibrasyon								
Üst								
Ekstremiteler		11,3±2,4 (11)		12,4±2,6 (12)		13,1±1,9 (13)		0,046
Süre								
Vibrasyon								
Alt								
Ekstremiteler		6,6±1,8 (7)		7,6±2,0 (7)		8,5±2,0 (8)		0,037
Süre								
NSS		3,1±1,4 (3)		1,2±1,2 (1)				<0,001
LANSS		14,9±2,5 (14)		4,0±4,1 (4)				<0,001
		n	%	n	%			
Dokunma	Yok	8	40,0	18	90,0			0,001
Duyusunda								
Azalma	Var	12	60,0	2	10,0			
Pinprick	Yok	1	5,0	15	75,0			<0,001
Azalması	Var	19	95,0	5	25,0			
Sıcak/Soğuk	Yok	13	65,0	18	90,0			0,127
Duyusunda								
Azalma	Var	7	35,0	2	10,0			
	Yok	13	65,0	20	100			0,008
Allodini	Var	7	35,0	0	0,0			

Vibrasyon Üst Ekstremité		Vibrasyon Alt Ekstremité
P		P
Grup 1	Grup 2	0,173
	Grup 3	0,020
Grup 2	Grup 3	0,156
		0,231

4.2. Sinir İletim Çalışmaları:

İncelenen sinirlere ait duysal yanıtların istatistiksel incelemesinde grupların ulnar sinir duysal hız ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,007$). Ulnar sinir duysal hız ortalaması grup 3 de grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,004$). Grup 2 ile grup 3 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İncelenen sural ve median sinirlere ait duysal yanıtlarda anlamlı fark gruplar arasında saptanmadı.

Tablo 12: Gruplara ait duysal sinir iletim çalışmalarının karşılaştırılması

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	
		Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	P
Median Duyusal	AMP	17,0±7,6 (14,3)	19,2±5,1 (17,5)	17,9±5,7 (16,7)	0,103
	Hız	54,5±3,8 (55)	52,8±2,8 (52,2)	56,1±4,6 (56,1)	0,058
Ulnar Duyusal	AMP	13,2±2,9 (13)	13,6±4,7 (12,2)	14,4±3,6 (14)	0,256
	Hız	52,6±2,3 (52,5)	54,8±3,3 (54,3)	55,7±3,5 (56,4)	0,007*
Sural Duyusal	AMP	13,8±3,9 (12,3)	16,1±6,4 (12,4)	19,0±8,9 (14,9)	0,171
	Hız	49,5±5,2 (49,2)	52,7±5,7 (54,4)	52,4±6,7 (51,2)	0,179

Ulnar Sinir Duyusal Hız		
P		
Grup 1	Grup 2	0,027
	Grup 3	0,004
Grup 2	Grup 3	0,213

Grupların ulnar sinir motor ileti hızı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,015$). Ulnar sinir motor ileti hızı ortalaması grup 3 de grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,011$). Grup 1 ile grup 2 arasında ve grup 2 ile

grup 3 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İncelenen diğer sinirlere ait motor yanıtlarda gruplar arası fark saptanmadı.

Tablo 13: Gruplara ait motor sinir iletim çalışmalarının karşılaştırılması

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
		Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	
Median	MDL	3,1±0,4 (3,2)	3,2±0,4 (3,2)	3,0±0,4 (3)	0,200
	Motor AMP	9,1±2,1 (8,9)	8,3±2,9 (7,5)	8,9±1,9 (9,2)	0,602
	Motor İleti Hızı	56,2±3,9 (55,4)	56,6±4,6 (56,4)	57,8±3,8 (57,2)	0,415
Ulnar	MDL	2,5±0,3 (2,5)	2,6±0,4 (2,6)	2,4±0,3 (2,4)	0,403
	Motor AMP	10,5±2,6 (10,5)	11,3±2,9 (10,7)	10,3±2,5 (9,9)	0,436
	Motor İleti Hızı	55,4±3,8 (54,4)	57,6±4,8 (58,4)	59,4±3,9 (59,9)	0,015
	F Yanıt En Düşük	27,2±2,7 (27,6)	26,7±2,2 (26,2)	25,5±1,8 (25,2)	0,074
	F Yanıt Ortalama	28,5±3,0 (28,7)	28,0±2,4 (27,7)	26,7±1,9 (26,6)	0,080
Tibial	MDL	4,8±1,2 (4,6)	4,7±0,8 (4,7)	4,3±0,8 (4)	0,136
	Motor AMP	8,4±3,2 (8)	7,5±3,5 (6,7)	8,1±2,2 (7,7)	0,608
	Motor İleti Hızı	45,5±5,2 (43,6)	45,9±4,0 (44,7)	46,8±4,4 (45,6)	0,119
	F Yanıt En Düşük	50,1±6,4 (49,6)	49,7±4,4 (48,5)	47,3±6,0 (47)	0,184
	F Yanıt Ortalama	52,5±6,8 (51,5)	51,4±4,5 (50,3)	50,9±4,4 (49,8)	0,581
Peroneal	MDL	4,1±1,6 (4,1)	4,3±0,9 (4,1)	4,2±0,8 (4)	0,899
	Motor AMP	4,4±2,1 (4,9)	4,6±1,9 (4,5)	4,2±1,5 (4)	0,833
	Motor İleti Hızı	46,1±12,2 (48,1)	48,4±3,8 (47,6)	50,8±4,7 (50)	0,119

Ulnar Motor Hız		
		P
Grup 1	Grup 2	0,236
	Grup 3	0,011
Grup 2	Grup 3	0,366

4.3. Sempatik Deri Yanıtı ve R-R İnterval Değişkenliği:

Grupların üst ekstremiteye ait SDY latans ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,008). Üst ekstremita SDY latans ortalaması grup 1’de grup

3'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,003$). SDY açısından yapılan diğer gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı.

R-R interval değişkenliğine yönelik gruplar arası yapılan istirahat, derin inspirasyon sonrası ve derin inspirasyon sonrası istirahat değerine göre yüzde olarak artma miktarı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 14: Gruplara ait R-R interval değişkenliği ve sempatik deri yanıtların karşılaştırılması

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	
		Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	P
R-R interv al değişk enliği	İstirahat	8,3±2,7 (7,9)	9,8±3,2 (9,4)	9,3±1,9 (8,7)	0,223
	İnspirasyon Cevabı	17,7±8,0 (18,2)	20,7±9,2 (19,6)	23,8±9,7 (22,3)	0,107
	Artma Miktarı(%)	110±69 (107)	121±98 (109)	165±114 (120)	0,392
SDY	Üst Latans	1523,5±137,1 (1515)	1497,5±182,0 (1482,5)	1400,3±89,8 (1377,5)	0,008*
	Üst Amplitüd	2195,5±2347,2 (1544)	2944,1±2909,3 (1999)	2714,8±2742,6 (1490,5)	0,518
	Alt Latans	2427,3±969,0 (2250)	2290,5±359,8 (2165)	2144,5±277,9 (2135)	0,387
	Alt Amplitüd	1401,0±1332,0 (1124,5)	926,3±651,3 (874,5)	1456,7±1437,3 (928)	0,494

SDY Üst Latans		
P		
Grup 1	Grup 2	0,441
	Grup 3	0,003
Grup 2	Grup 3	0,026

Kontrol grubunun üst ve alt ekstremitelere ait SDY latanslarının ortalamasının 2 standart sapma üstü anormallik kriteri olarak kabul edildiğinde, üst ekstremitte için SDY latansı üst sınırı 1440,4 ms, alt ekstremitte için ise üst sınır 2268,8 ms saptandı. Bu değerlere göre grup 1'de bulunan hastaların %70'nin üst, %50'sinin alt ekstremitteye ait SDY latans süresinde uzama, grup 2'de ise hastaların %75'inde üst ve %45'inde alt ekstremitteye ait SDY latans süresinde uzama saptandı.

Tablo 15: Kontrol grubuna ait SDY latans ortalama değerleri 2 standart sapma üstü anormallik kriteri olarak kabul edilerek elde edilen sınır değerlere göre hasta gruplarının değerlendirilmesi

		Grup 1		Grup 2		P
		N	%	n	%	
SDY Üst Latans 2SD	Normal	3	15,0	1	5,0	0,766
	<1360,1	3	15,0	4	20,0	
	>1440,4	14	70,0	15	75,0	
SDY Üst Amplitüd 2SD	Normal	8	40,0	6	30,0	0,669
	<1488,3	9	45,0	9	45,0	
	>3941,3	3	15,0	5	25,0	
SDY Alt Latans 2SD	Normal	4	20,0	7	35,0	0,608
	<2020,2	6	30,0	4	20,0	
	>2268,8	10	50,0	9	45,0	
SDY Alt Amp 2SD	Normal	8	40,0	9	45,0	0,463
	<813,9	8	40,0	10	50,0	
	>2099,5	4	20,0	1	5,0	

4.4. Kutanöz Sessiz Periyot

Grupların değerlendirmesinde APB kasına ait üst ekstremite KSP süre, tibialis anterior kasına ait alt ekstremite KSP başlangıç latansı ve alt ekstremite KSP süre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,030$ $p=0,006$ $p<0,001$). Üst ekstremite KSP süresi, grup 1’de grup 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,031$). Bu açıdan grup 1 ve grup 2 arasında fark saptanmazken, grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,019$). Alt ekstremite KSP başlangıç latansı grup 1’de grup 2 ve 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,007$ $p=0,033$). Bu açıdan grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı fark saptanmadı. Alt ekstremite KSP süresi grup 1’de grup 3’e göre ve grup 2’de grup 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (her ikisi için $p=0,001$).

Tablo 16: Kutanöz sessiz periyot ölçümüne ait parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
		Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	
KSP	Üst Duysal Eşik	1,3±0,4 (1,2)	1,3±0,4 (1,2)	1,3±0,6 (1,2)	0,961
	Üst Başlangıç Latansı	91,4±8,8 (91)	90,0±11,9 (90)	84,3±8,0 (85)	0,060
	Üst Bitiş Latansı	121,7±10,0 (123)	117,6±14,3 (116,5)	119,9±10,0 (121)	0,530
	Üst Süre	30,3±9,9 (27,5)	32,4±24,6 (26,5)	35,6±5,7 (35)	0,030*
	Alt Duysal Eşik	2,5±0,9 (2,5)	2,4±1,0 (2,2)	2,3±0,9 (2)	0,725
	Alt Başlangıç Latansı	118,5±12,6 (121)	105,8±15,1 (105,5)	108,2±9,8 (108)	0,006
	Alt Bitiş Latansı	145,4±13,9 (146)	132,7±21,9 (136,5)	140,9±19,5 (141,5)	0,119
	Alt Süre	26,9±8,9 (28)	27,0±9,7 (26,5)	37,8±8,8 (39)	<0,001

		Üst Süre KSP*	Alt Başlangıç Latansı KSP	Alt Süre KSP
		P	P	P
Grup 1	Grup 2	0,560	0,007	1,000
	Grup 3	0,031	0,033	0,001
Grup 2	Grup 3	0,019	0,828	0,001

Bonferroni düzeltmesi p<0,017

Hasta bireyler kendi grupları içinde değerlendirilerek üst ve alt ekstremitelere ait KSP süre ve başlangıç latansı değerlerinin yaş, diyabet süresi, NSS ve LANSS ağrı skorları ile korelasyonu ve üst ve alt ekstremitelere ait SDY latans ve amplitüdlere ile korelasyonu incelendi. Buna göre grup 1’de diyabet süresi ile alt ekstremitelere ait KSP süresi ve üst ekstremitelere KSP başlangıç latansı ile üst ekstremitelere SDY amplitüdlere arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0,042, p=0,015). Grup 2’de ise alt ekstremitelere KSP başlangıç latansı ile hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0,04).

Tablo 17: Üst ve alt ekstremitelere ait başlangıç latansı ve süre değerlerinin yaş, hastalık süresi, NSS, LANSS, üst ve alt ekstremitelere ait sempatik deri yanıtı değerlerinin karşılaştırılması

	Üst Başlangıç Latansı KSP		Üst Süre KSP		Alt Başlangıç Latansı KSP		Alt Süre KSP	
	R	P	R	p	R	P	r	P
Grup 1								
Yaş	0,289	0,216	-0,035	0,883	0,137	0,565	0,201	0,397
Hastalık süresi	0,047	0,844	0,215	0,362	-0,137	0,566	0,458	0,042
NSS	-0,089	0,708	0,195	0,409	0,214	0,365	0,042	0,860
LANSS	-0,354	0,126	0,425	0,062	0,047	0,845	-0,130	0,585
SDY Üst Latans	0,053	0,823	0,108	0,651	0,123	0,607	0,306	0,189
SDY Üst Amplitüd	-0,533	0,015	0,388	0,091	-0,408	0,074	0,109	0,648
SDY Alt Latans	-0,111	0,640	0,241	0,307	-0,077	0,748	0,273	0,244
SDY Alt Amplitüd	0,070	0,768	-0,140	0,555	-0,236	0,316	0,200	0,398
Grup 2								
Yaş	-0,325	0,162	-0,145	0,542	-0,377	0,101	-0,243	0,301
Hastalık Süresi	0,280	0,232	0,079	0,740	0,463	0,040	0,018	0,939
NSS	0,068	0,777	0,223	0,344	0,223	0,345	-0,215	0,362
LANSS	-0,023	0,925	0,259	0,271	0,089	0,710	-0,183	0,441
SDY Üst Latans	0,134	0,572	-0,175	0,460	-0,285	0,224	-0,213	0,367
SDY Üst Amplitüd	-0,002	0,992	-0,357	0,122	0,092	0,700	0,042	0,860
SDY Alt Latans	0,126	0,597	-0,081	0,734	-0,053	0,824	-0,144	0,545
SDY Alt Amplitüd	-0,349	0,132	0,066	0,784	-0,129	0,587	0,045	0,851

Yapılan istatistiksel analiz ile kontrol grubunun KSP latanslarının ortalamasının 2 standart sapma üstü anormallik kriteri olarak kabul edilerek sınır değerler elde edildi.

Buna göre üst ekstremiteye ait KSP latansı üst sınırı 100 ms, alt ekstremiteye ait üst sınır ise 128 ms saptandı. KSP sürelerine ait alt sınır değerleri ise üst ekstremitede 24 ms, altta ise 20 ms saptandı.

Buna göre kontrol grubuna ait değerler baz alındığında üst ekstremiteye ait KSP değerlerinden sürenin grup 1 hastaların %25'inde kısaldığı, başlangıç latansının ise %10'unda uzadığı, grup 2 hastalarında ise sürenin hastaların %35'inde kısaldığı, başlangıç latansının ise %20'sinde uzadığı görüldü.

Alt ekstremiteye ait KSP değerlerinden sürenin grup 1 hastaların %30'unda kısaldığı, başlangıç latansının ise %20'sinde uzadığı, grup 2 hastalarında ise sürenin hastaların %25'inde kısaldığı, başlangıç latansının ise %5'inde uzadığı görüldü.

Tablo 18: 2 Standart Sapma Üstü Anormallik Kriteri Kabul Edilerek Elde Edilen Kontrol Grubuna Ait KSP Sınır Değerlerine Hasta Gruplarına Ait KSP Değerlerinin Karşılaştırılması

		Grup 1		Grup 2		P
		n	%	N	%	
Üst Başlangıç Latans KSP 2SDgr	<68	0	0,0	1	5,0	0,404
	68-100	18	90,0	15	75,0	
	>100	2	10,0	4	20,0	
Üst Bitiş Latans KSP 2SDGR	<100	1	5,0	3	15,0	0,349
	100-140	19	95,0	16	80,0	
	>140	0	0,0	1	5,0	
Üst Süre KSP 2SDGR	<24	5	25,0	7	35,0	0,859
	24-47	14	70,0	12	60,0	
	>47	1	5,0	1	5,0	
Alt Başlangıç Latans KSP 2SDgr	<88	0	0,0	2	10,0	0,190
	88-128	16	80,0	17	85,0	
	>128	4	20,0	1	5,0	
Alt Bitiş Latans KSP 2SDgr	<102	0	0,0	2	10,0	0,487
	102-180	20	100	18	90,0	
Alt Süre KSP 2SDgr	<20	6	30,0	5	25,0	1,000
	20-55	14	70,0	15	75,0	

Grup 1 ve Grup 2 de bulunan hastalara ait KSP değerlerine ait median değerleri alınarak grup içi KSP değeri düşük ve KSP değeri yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 1'de KSP'ye ait median süre üstte 27,5 ms altta 28 ms, Grup 2'de ise sırasıyla 26,5 ms ve 26,5 ms saptandı.

Tablo 19: Hasta Gruplarına Ait KSP Sürelerine Ait Median Değerler

	ÜST SÜRE KSP	ALT SÜRE KSP
	Median	Median
Grup 1	27,5	28
Grup 2	26,5	26,5

KSP sürelerine göre yüksek ve düşük olmak üzere grup içi iki alt gruba ayrılan grup 1 ve grup 2'ye ait hastaların KSP latans süreleri, SDY başlangıç latansı ve amplitüd değerleri, R-R interval değişkenliği, NSS ve LANSS skoru, yaş ve hastalık süresi özelliklerine ait ortalama değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Grup 1'de yapılan incelemede, üst ekstremitte KSP süresi yüksek ile düşük olarak ayrılan iki hasta grubu arasında üst ekstremitteye ait başlangıç latansı ortalamaları ($p=0,013$), benzer şekilde grup 2'de yapılan incelemede alt ekstremitte KSP bitiş latans ortalamaları ($p=0,041$) ve üst ekstremitte SDY amplitüd ortalamaları ($p=0,034$) üst ekstremitte KSP süresi düşük olan alt gruplarda yüksek olan gruba göre anlamlı yüksekti.

Grup 1'de yapılan incelemede, alt ekstremitte KSP süresi yüksek ile düşük olarak ayrılan iki hasta grubu arasında alt ekstremitte KSP bitiş latans ortalamaları ($p=0,03$) ve hastalık süresi ($p=0,021$), benzer şekilde grup 2'de yapılan incelemede alt ekstremitte KSP bitiş latans ortalamaları ($p=0,07$) ve yaş ortalamaları ($p=0,035$) alt ekstremitte KSP süresi düşük olan alt gruplarda yüksek olanlara göre anlamlı yüksekti.

Tablo 20:Hasta gruplarından elde edilen üst ve alt ekstremite KSP median değerlerine göre KSP süresi yüksek ve düşük olmak üzere sınıflanan iki alt grubun istatistiksel olarak SDY, KSP, R-R interval değişkenliği, yaş, hastalık süresi, NSS, LANSS değerlerine göre karşılaştırılması

ÜST SÜRE KSP median grup						
		Düşük		Yüksek		
		Ort.	SD	Ort.	SD	P
Grup 1	ÜST BAŞLANGIÇ LATANSI KSP	96,0	8,8	86,7	6,2	0,013
	ÜST BİTİŞ LATANSI KSP	118,3	10,3	125,1	9,0	0,134
	ALT BAŞLANGIÇ LATANSI KSP	121,3	10,5	115,7	14,4	0,335
	ALT BİTİŞ LATANSI KSP	144,5	13,9	146,3	14,6	0,820
	SDY ÜST LATANS	1507,5	137,1	1539,5	142,4	0,734
	SDY ÜST AMPLİTÜD	1330,7	937,6	3060,2	3015,0	0,130
	SDY ALT LATANS	2144,5	959,1	2710,0	940,7	0,273
	SDY ALT AMPLİTÜD	1409,6	1095,5	1392,4	1595,3	0,705
	İSTİRAHAT R-R	7,5	1,9	9,1	3,2	0,182
	İNSPİRASYON CEVABI R-R	15,4	6,2	20,0	9,3	0,220
	NSS	2,6	1,3	3,5	1,5	0,786
	LANSS	14,2	2,2	15,6	2,7	0,452
	YAŞ	54,5	5,3	54,1	5,2	0,867
	HASTALIK SÜRESİ	9,4	4,0	9,3	4,5	0,969
Grup 2	ÜST BAŞLANGIÇ LATANSI KSP	92,1	10,8	87,9	13,2	0,446
	ÜST BİTİŞ LATANSI KSP	111,7	12,9	123,4	13,7	0,064
	ALT BAŞLANGIÇ LATANSI KSP	102,6	15,0	109,0	15,3	0,356
	ALT BİTİŞ LATANSI KSP	124,2	18,6	141,2	22,5	0,041
	SDY ÜST LATANS	1518,0	226,6	1477,0	132,9	0,241
	SDY ÜST AMPLİTÜD	3933,8	3359,0	1954,3	2099,6	0,034
	SDY ALT LATANS	2390,0	442,8	2191,0	235,0	0,384

	SDY ALT AMPLİTÜD	946,0	706,8	906,5	628,4	0,940
	İSTİRAHAT R-R	10,5	2,9	9,0	3,5	0,310
	İNSPİRASYON CEVABI R-R	21,5	8,4	19,8	10,3	0,691
	NSS	1,0	1,2	1,4	1,3	0,176
	LANSS	3,2	3,7	4,8	4,5	0,461
	YAŞ	52,4	5,8	52,5	4,6	0,966
	HASTALIK SÜRESİ	7,6	3,3	8,1	3,8	0,727
ALT SÜRE KSP median grup						
		Düşük		Yüksek		
		Ort.	SD	Ort.	SD	P
Grup 1	ÜST BAŞLANGIÇ LATANSI KSP	90,4	8,2	92,1	9,5	0,689
	ÜST BİTİŞ LATANSI KSP	118,3	12,1	124,5	7,5	0,182
	ALT BAŞLANGIÇ LATANSI KSP	120,8	15,5	116,6	10,1	0,481
	ALT BİTİŞ LATANSI KSP	139,6	16,9	150,2	9,1	0,030
	SDY ÜST LATANS	1478,9	104,0	1560,0	154,2	0,224
	SDY ÜST AMPLİTÜD	2559,9	2492,2	1897,3	2298,3	0,518
	SDY ALT LATANS	2307,8	472,8	2525,0	1257,8	0,704
	SDY ALT AMPLİTÜD	949,0	670,3	1770,8	1636,2	0,305
	İSTİRAHAT R-R	8,5	3,2	8,2	2,4	0,812
	İNSPİRASYON CEVABI R-R	18,0	8,5	17,4	8,1	0,877
	NSS	3,0	1,5	3,1	1,4	0,786
	LANSS	15,8	2,7	14,2	2,1	0,452
	YAŞ	52,0	5,9	56,2	3,6	0,067
	HASTALIK SÜRESİ	7,1	2,3	11,2	4,5	0,021
Grup 2	ÜST BAŞLANGIÇ LATANSI KSP	90,0	10,9	90,0	13,5	1,000
	ÜST BİTİŞ LATANSI KSP	114,7	15,6	120,4	12,9	0,386

ALT BAŞLANGIÇ LATANSI KSP	100,3	17,7	111,3	10,0	0,104
ALT BİTİŞ LATANSI KSP	119,3	20,8	146,1	13,4	0,007
SDY ÜST LATANS	1525,0	201,1	1470,0	166,8	0,473
SDY ÜST AMPLİTÜD	2062,0	1428,5	3826,1	3754,8	0,545
SDY ALT LATANS	2332,0	316,2	2249,0	411,8	0,384
SDY ALT AMPLİTÜD	906,7	702,5	945,8	633,3	0,677
İSTİRAHAT R-R	9,3	3,1	10,2	3,4	0,359
İNSPİRASYON CEVABI R-R	18,9	7,8	22,4	10,5	0,409
NSS	1,4	1,3	1,0	1,2	0,176
LANSS	4,8	4,8	3,2	3,4	0,461
YAŞ	54,8	4,2	50,1	5,0	0,035
HASTALIK SÜRESİ	7,9	3,7	7,8	3,5	0,938

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda temel olarak 4 yıldan uzun süre tip 2 diabetes mellitusu olan (diyabet tanısı konulduğundan itibaren) ve elektrofizyolojik olarak yapılan standart sinir iletim çalışma değerleri normal sınırlarda saptanan olgularda, nöropatik ağrının varlığı NSS ve LANSS ağrı skalaları ile değerlendirilerek, LANSS skoru 12 ve üzerinde olan ve 12'nin altında olan iki alt grubun KSP, SDY ile R-R interval değişkenliği değerlerinin birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması ile diyabetik ince lif nöropatisinin varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda Grup 1'i LANSS skoru 12 ve üzerinde saptanan tip 2 DM tanılı hastalar, grup 2'yi LANSS skoru 12'nin altında olan tip 2 DM tanılı hastalar, grup 3'ü ise kontrol grubunu oluşturan gönüllü bireyler oluşturmaktadır. Her grup 20 olgu içermektedir. Grupların genel özellikleri arasındaki yaş, boy, kilo, VKİ, hastalık süresi, HgbA1c değeri ve kullanılan tedaviler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Glikoz metabolizma bozukluklarında küçük miyelinli (A-delta) ve miyelinsiz (C) somatik duyu lifleri başlangıçta etkilenmekte, bu dönemde yapılan standart sinir iletim çalışmaları normal saptanmakta ve ince lif nöropatisine ait özellikler en erken işaret olabilmektedir. Hastaların çoğunda aşikar DM tanısı konduğunda kalın liflerin etkilenmiş olduğu gözlenmektedir.

Çalışmamıza göre, standart sinir iletim çalışma değerleri normal sınırlar içinde bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmesine rağmen, grup 1'de kontrol grubuna (grup 3) göre ulnar sinire ait duysal ve motor ileti hızları ortalama değerlerinde yavaşlama, grup 2 ile grup 3 karşılaştırılmasında ise anlamlı fark saptanmadığı görülmüştür. Onal ve arkadaşlarının çalışmasında tüm deneklerde sinir iletim değerleri normal sınırlarda saptanmış, ancak hasta grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında saptanan bilateral sural sinir duysal sinir aksiyon potansiyelleri amplitüdlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma ve duysal iletim hızlarında yavaşlamayı, sinir iletiminde normal değerlerle örtüşen normal sınırlardaki hafif anormalliklerin varlığı ile açıklanabileceğini bildirmişlerdir. Ek olarak normal sınırlar içinde olsa da, hasta ve kontrol grupları arasındaki bazı sinir iletim sonuçlarında elde edilen farklılıkların diyabetik hastalarda nöropati varlığını destekleyebileceği yönünde görüş bildirmişlerdir (18).

Araştırmamızda ise, diyabetik hastalardaki nöropati tablosunda uzunluk bağımlı tutulum kural olarak düşünüldüğünde genellikle ilk etkilenmesi beklenen sural sinire ait ileti değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması, saptanan ulnar sinire ait istatistiksel analizin diyabetik nöropati açısından değeri tek başına anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Ayrıca diğer sinir iletim çalışmaları ve F yanıtları açısından yapılan karşılaştırmada gruplar arasında fark saptanmamasının görüşümüzü destekler nitelikte olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalar, CSP'nin küçük çaplı liflerin etkilendiği nöropatiler açısından önemli bir değerlendirme aracı olduğunu göstermektedir (222). Duyusal eşiğin 10-15 katı şiddette ağırlı uyaran verildiğinde, Aδ liflerinin iletim hızına benzer 15-20 m/s iletkenlik hızına sahip afferent sinirlerde aksiyon potansiyelleri üretilmesine ve alfa motor nöronlarının inhibisyonu ile bir KSP gelişimine neden olur (226,236).

Periferik nöropatili hastaların incelendiği birçok klinik çalışma KSP ölçümlerinde anormal bulgular göstermiştir (237,238). KSP değerlendirilmesi amacıyla polinöropatisi bulunan HIV pozitif 26 hastada yapılan bir çalışmada, tüm hastalarda KSP latansında belirgin bir gecikme olduğu gösterilmiştir (237). Ayrıca kalıtsal duyusal otonomik nöropatisi bulunan hastalarda KSP'ların elde edilemediği gözlenmiştir (238). Bununla birlikte, KSP sonuçları NCS bulguları ile korelasyon göstermemektedir. Şiddetli tuzak nöropatili hastalarda yapılan bir çalışmada, etkilenen sinirlerde duyusal sinir aksiyon potansiyelleri mevcut olmamasına rağmen KSP'ler korunmuştur (239).

Ek olarak derin tendon refleksleri alınamayan, propriyoseptif ve vibrasyon duyu kaybı gözlenen, ağrı hissi korunmuş rutin sinir iletim çalışmalarında duyusal uyarılmış potansiyel elde edilemeyen duyusal nöropati tablolarında (Fabry hastalığı, Friedreich ataksisi vb.) KSP'ye ait parametrelerin normal olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, KSP'nin oluşumundan daha küçük ve yavaş iletken liflerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir (224,240).

Çalışmamızda yapılan muayene bulgularına göre en sık pinprick azalması saptanmış, pinprick hiperaljezisi ve sıcak-soğuk hiperaljezisi gözlenmemiştir. İstatistiksel olarak bakıldığında grup 1'de gözlenen dokunma duyusunda azalma, pinprick azalması ve allodini oranları grup 2'ye göre anlamlı yüksek, sıcak-soğuk duyusunda azalma açısından ise anlamlı fark saptanmamıştır. NSS ve LANSS ağrı skalası skorları açısından da grup 1'in ortalamaları grup 2'ye göre anlamlı yüksek

bulunmuştur. Grup 1’de LANSS skoru $14,9 \pm 2,5$, NSS $3,1 \pm 1,4$, grup 2’de ise LANSS skoru $4,0 \pm 4,1$, NSS $1,2 \pm 1,2$ saptanmıştır. Onal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NSS ortalaması $2,91 \pm 0,7$, LANSS ağrı skalası ortalaması $11,5 \pm 5,1$ saptanmış, çalışmaya alınan 43 hastanın tümünde İLN’ye ait bulgular olmasına rağmen 23’ünde varolan bulgular LANSS ağrı skalasına göre nöropatik mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir (8). Bizim çalışmamızda da hastalar LANSS ağrı skalasına göre skoru 12 ve üzerinde ile 12’nin altında olarak her grupta yirmişer hasta olmak üzere ikiye ayrılmış, İLN’yi değerlendirmek adına daha önceki araştırmalarda gösterildiği üzere bulgusu olmayan bireylerde de İLN gelişebileceğinden, LANSS ağrı skalasından puan almayan diyabet hastalık süresi en az 4 yıl olan hastalar da dahil edilmiştir.

Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabet tanılı hastalar, DM-NONE (nöropatik semptom yok ve standart sinir iletim çalışmaları doğal), DM-SFN (şüpheli İLN, normal standart sinir iletim çalışmasına sahip distal simetrik yerleşimli nöropatik semptomları olan hastalar, DTR bulguları ve vibrasyon normal olacak) ve DM-LFN (nöropatik semptomlara bakılmaksızın anormal standart sinir iletim çalışmasına sahip hastalar) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Üç grubun birlikte değerlendirilmesi sonucunda kontrol grubuna göre KSP latansı uzamış olup, KSP süresinde ise anlamlı fark saptanmamıştır. Subgrup analizinde ise KSP latansı açısından DM-LFN’nin en uzun latansa sahip olduğu, diğer iki grubun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında latansın daha uzun olduğu, fakat birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadığı gözlenmiştir. KSP süresi açısından subgruplar arasında fark saptanmamıştır (19).

Onal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, üst ekstremiteye ait KSP latans ve süre ortalama değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamış, alt ekstremiteye ait değerlendirmede ise kontrol grubuna göre KSP latansının uzadığı, sürenin ise kısaldığı gösterilmiştir. LANSS ağrı skalasına göre nöropatik ağrısı olan ve olmayan bireyler arasında yapılan KSP açısından yapılan karşılaştırmada ise alt ekstremiteye ait KSP latans ortalamalarının LANSS skoru yüksek olan grupta düşük olana göre daha uzun olduğu gösterilmiş, diğer değerler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (8). Yaman ve arkadaşlarının 35 diyabet tanılı hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada da, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda KSP süresinin kısaldığı, KSP latansında ise uzama olduğu gösterilmiştir (7).

CSP'nin küçük çaplı sinir lifi fonksiyonunun değerlendirilmesi için objektif bir araç olduğuna dair önerilere dayanarak, Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada DM-SFN ile DM-NONE alt grupları arasında KSP latansı açısından anlamlı fark bulunmamasından çıkarım yapılarak, polinöropatiye işaret eden herhangi bir belirti olmamasına rağmen, DM-NONE alt grubundaki hastaların İLN'ye sahip olabileceğini göstermiştir. Yine aynı çalışmada DM-LFN alt grubunun DM-SFN alt grubundan daha fazla KSP latansının uzaması, KSP'nin geniş lif tutulumundan da etkilenebileceğini düşündürmüştür. Ayrıca bu durumun alternatif açıklaması olarak, izole ince lif hasarına sahip gruba göre kalın lif hasarının eşlik ettiği nöropati tablosunda daha fazla ince lif hasarına bağlı olarak KSP latansının daha uzun olduğu gösterilmiştir (9).

Bizim çalışmamızda, hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde KSP süre ortalamasının üst ve alt ekstremitelerde kıaldığı, alt ekstremitelerde ise KSP latans ortalamasının uzadığı saptanmıştır. Ayrıca yapılan alt grup analizinde LANSS ağrı skalasına göre tanımlanan nöropatik ağrısı olan hastalar (LANSS skoru 12 ve üzerinde) grup 1, olmayanlar (LANSS skoru 12'nin altında olanlar) grup 2, kontrol grubu ise grup 3 olarak adlandırılmıştır. Buna göre grup 1 ve grup 3 karşılaştırıldığında grup 1 yönünde üst ve alt ekstremitelerde KSP süresinin kıaldığı, alt ekstremitelerde KSP latansının uzadığı, grup 2 ve grup 3 karşılaştırıldığında üst ve alt ekstremitelere ait KSP süresinin grup 2 yönünde kıaldığı, latansta anlamlı fark saptanmadığı, grup 1 ve grup 2 arasında ise üst ve alt ekstremitelerde KSP süresi açısından anlamlı fark saptanmadığı, KSP latansının ise alt ekstremitelerde grup 1 yönünde uzamış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca istatistiksel olarak alt gruplar arası anlamlı bulunan KSP süresi değerlendirildiğinde alt ekstremitelerdeki kılmanın üst ekstremitelerdeki kılalmaya göre daha belirgin olabileceği düşünülmüştür. Bu bulgular bize, diyabetik hastalarda ilk başta uzunluk bağımlı tutulum kuralına uyarak alt ekstremitelerde belirgin olmak üzere KSP süresinin kıaldığını, daha sonra diyabete bağlı nöropatik ağrı tablosuna ilişkin şikayetler gelişmesiyle birlikte alt ekstremitelerde KSP latansında uzama gelişeceğini göstermektedir. Ek olarak subjektif olmakla birlikte vibrasyon süresine ilişkin gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada grup 1'de grup 3'e göre üst ve alt ekstremitelere ait vibrasyon süresinin kıaldığı, diğer gruplar arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Bu durum ile beraber, standart sinir iletim çalışma değerleri normal sınırlar içinde bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmesine rağmen, KSP latansında

uzamaya neden olan faktörler arasında ince lif hasarının yanında kalın lif hasarının da katkısı olabileceği ya da kalın sinir liflerinin hasarına benzer mekanizmalarla ince lif hasarındaki artışın neden olabileceği daha önce yapılan araştırmalara dayanılarak düşünülmüştür.

Daha önce bildirilen bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla DM'li hastalarda uzamış KSP latansı bildirilmiştir (7). Yine aynı çalışmada diyabetik ince lif nöropatisinin erken saptanması adına KSP süresindeki kısalmanın yararlı olabileceği, ince lif nöropatisine sahip diyabetik hastalarda KSP süresinin İLN'sine sahip olmayanlara göre daha kısa olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da buna benzer olarak KSP değerlendirmesinde alt ekstremitelerde daha belirgin şekilde sürenin ilk olarak etkilenip kısaldığı, sonrasında hastalık süreci ilerledikçe latansta uzama meydana geldiği gösterilmiştir.

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KSP latansı ile median, ulnar, posterior tibial ve peroneal f dalgası ve posterior tibial sinirden alınan H refleksi pozitif korelasyon gösterdi. Diğer klinik faktörler (VKİ, glikoz düzeyi, lipid profili) ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. KSP latansı ile geç yanıtlar (H refleksi, F yanıtı) arasında saptanan anlamlı ilişki, bu iki parametrenin spinal seviyede benzer yolların kullanımıyla ilişkili olabileceği ve normal sinir iletim çalışmalarındaki parametreler ile KSP latansı arasındaki anlamlı ilişkiden ince liflerdeki benzer kalın liflerde hasarın neden olabileceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise F yanıtları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun nedeni, sıkı çalışmaya dahil edilme kriterleri, gruplar arasındaki benzer yaş-boy dağılımı ve normal sinir iletim çalışmasına sahip bireylerin çalışmaya dahil edilmesi olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda kontrol grubuna ait sınır değerler baz alındığında üst ekstremiteye ait KSP değerlerinden sürenin grup 1 hastaların %25'inde kısaldığı, başlangıç latansının ise %10'unda uzadığı, grup 2 hastalarında ise sürenin hastaların %35'inde kısaldığı, başlangıç latansının ise %20'sinde uzadığı görüldü. Alt ekstremiteye ait KSP değerlerinden sürenin grup 1 hastaların %30'unda kısaldığı, başlangıç latansının ise %20'sinde uzadığı, grup 2 hastalarında ise sürenin hastaların %25'inde kısaldığı, başlangıç latansının ise %5'inde uzadığı görüldü. Bununla birlikte KSP'ye ait sınır değerlerin daha iyi belirlenebilmesi ve tanımlanabilmesi için daha büyük bir kontrol grubuna ihtiyaç vardır.

Yapılan araştırmalarda önerildiği üzere periferik nöropatiye ait olası otonomik tutulumun değerlendirilmesi açısından SDY ve R-R interval değişkenliği testleri kullanılmıştır (10). R-R interval değişkenliğinin DPN tanısına yönelik duyarlılığının standart sinir iletim çalışmalarına benzer olduğu bildirilmiştir (241). Derin inspirasyona kalp hızı değişkenliği yanıtı kardiyovagal fonksiyonun değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntemdir (173). Çalışmamızda, Ertekin'nin önerdiği üzere istirahatte ve derin inspirasyona cevaben kalp hızı değişkenliği bakılmıştır (154). Yapılan istatistiksel analizde istirahatte elde edilen R-R interval değişkenliği değerlerinin ortalaması ile derin inspirasyon sonrası elde edilen R-R interval değişkenliği değerlerinin ortalaması arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tip 2 diyabetli 186 hastada gerçekleştirilen Khoharo ve Abdul Waheed'in yaptığı araştırmada, 5 yıldan daha uzun süreli diyabetik hastalarda kardiyak otonomik nöropati gelişim riskinin yüksek olduğu gösterilmiş olup kalp hızı değişkenliğinin diyabetin kontrol seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda, testin 5 yıldan daha uzun süreli diyabetli hastalarda uygulanmasının faydalı olabileceği bildirilmiştir (242).

Otonomik nöropatinin sık bir alt tipi olan kardiyak otonom nöropati tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık % 17'sinde ve tip 2 diyabetli kişilerin ise % 22'sinde görülmektedir. Tip 1 hastaların % 9'u ve tip 2 diyabetli hastaların % 12'sinde sınırda etkilenme olduğu saptanmıştır (84). Diyabetik hastalarda yapılan birkaç epidemiyolojik çalışmanın derlemesinde, kardiyovasküler otonomik nöropati olan bireylerde 5 yıllık ölüm hızının, kardiyovasküler otonomik tutulumu olmayan bireylerden beş kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (85). Yapılan çalışmalarda sıkı glisemik kontrolün tip 1 diyabetli hastalarda diyabetik polinöropati ve kardiyak otonomik nöropati gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu ve ortaya çıkış süresini ertelediği gösterilmiştir (88,89). Tip 2 diyabetli hastalarda sıkı glisemik kontrolün, nöropatiden korunma açısından gl düzeyde kanıtlar sağlamadığı bilinmesine rağmen bazı araştırmalarda glisemik kontrolün nöronal kaybın geri dönüşü olmaksızın hastalığın progresyonu yavaşlattığı gösterilmiştir (90-92).

Yapılan çalışmalara dayanarak araştırmamızda kalp hızı değişkenliğinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmama nedeni olarak, hastaların diyabet polikliniğince düzenli takip edilmesi ve glisemik hedefler açısından uygun tedavi kullanımının etkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca hasta grubunda NSS'ye

yönelik sorularda otonomik belirtilere ilişkin değerlendirmede hastaların büyük bir kısmında kardiyak, gastrointestinal veya pupiller muayeneye yönelik belirti veya bulguların olmamasının etkili olduğu kanaatindeyiz.

SDY sudomotor aktivite ve ince sinir liflerine ait fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesine yardımcı bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Levy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabet hastalarında SDY amplitüdlerinin kontrol grubundaki bireylere göre diyabet süresi ile orantılı olarak azaldığı, latanslarının ise daha uzun olduğu bildirilmiştir (196). Başka çalışmalarda ise bu görüşten farklı bildirimlerde bulunulmuştur. Bu araştırmalardan birinde 337 diyabetik hastada yapılan bir çalışmada SDY elde edilememesinin nöropati ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Ancak SDY parametrelerine ait anormal değerler ile ince sinir liflerine ait duysal ve otonomik belirtiler arasında korelasyon saptanmamıştır. SDY parametrelerinin sağlıklı bireyleri nöropatisi olan ve olmayan diyabet hastalarından ayırt edemediği, bu nedenle ince lif nöropatisinin değerlendirilmesine yönelik SDY testinin yetersiz kalabilceği görüşü bildirilmiştir (199). Aslında son zamanlarda yapılan bir çalışmada ayak ülseri gelişim riskinin artışı sudomotor disfonksiyonun etkili olacağı bildirilmiştir (243).

Çalışmamızda grup 1'deki hastalara ait SDY üst ekstremitelate latans ortalamaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak uzama gözlenmiştir. SDY yanıtlarına ait diğer parametreler arasında fark saptanmamıştır. Kontrol grubunun üst ve alt ekstremitelere ait SDY latanslarının ortalamasının 2 standart sapma üstü anormallik kriteri olarak kabul edildiğinde grup 1'de bulunan hastaların %70'nin üst, %50'sinin alt ekstremitelate ait SDY latans süresinde uzama, grup 2'de ise hastaların %75'inde üst ve %45'inde alt ekstremitelate ait SDY latans süresinde uzama saptandığı görülmüştür. Fakat rakamsal değer olarak saptanan bu farklılığın istatistiksel olarak hasta bireyleri ayırmada yetersiz kaldığı düşünülmüştür. Bril ve arkadaşlarının araştırmasında önerdiği üzere sudomotor fonksiyonları değerlendiren SDY incelemesinde deri yanıtlarının elde edilememesinin anormallik yönünde değerlendirileceği görüşü uygun görülmüştür.

Önceki önerilere ve çalışma sonuçlarımıza dayanarak, DM'li hastalarda nöropatik belirtiler veya bulgular olmadan da İLN gelişebileceği gösterilmiştir. Derinin sempatik kolinerjik innervasyonunun bütünlüğünü tanımlamak için renk değişikliğinin kullanıldığı basit görsel bir test olan neuropad testinin İLN'yi saptamada yardımcı, kolay uygulanabilir, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir yöntem olduğu

bildirilmiştir. İntraepidermal sinir lifi yoğunluğu biyopsisi, neuropad testi gibi ince liflerin fonksiyonunu değerlendirmek için benzer yöntemler kullanılarak gelecekte yapılacak çalışmaların, KSP'nin klinikte rutin kullanımı açısından yararlılığını daha da aydınlatılabileceği görüşündeyiz.



6. SONUÇLAR

Aseptomatik bireyler dahil olmak üzere diyabet tanısına sahip hastalarda ince sinir liflerine ait hasar, zannedilenin aksine çok daha erken başlamaktadır.

Çalışmamızda, İLN'nin saptanması açısından KSP çalışmasının klinikte kullanımına yönelik yapılan değerlendirmede, nöropatik ağrısı olmayan diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere KSP süresinde kısalma, nöropatik ağrısı bulunan diyabetik hastalarda ise kontrol grubuna göre KSP süresinde kısılmanın yanında uzunluk bağımlı olarak alt ekstremiteye ait KSP latansında uzama saptanmıştır. Diyabetik hastalarda ise nöropatik ağrıya sahip olanlarda olmayanlara göre KSP latansında uzama olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular bize nöropatik şikayetleri olmayan bireylerde ilk olarak KSP süresinin etkilendiğini göstermiştir.

İLN'sinin değerlendirilmesinde KSP çalışmasının SDY ve R-R interval değişkenliği çalışmalarına göre daha yararlı olduğu düşünülmüştür.

İLN'sinin erken dönemde saptanması açısından kolay uygulanabilir, standardizasyonu sağlanmış, maliyeti düşük ve tanı koydurucu değeri yüksek yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu açıdan intraepidermal sinir lifi yoğunluğu biyopsisi, neuropad testi ve korneal konfokal mikroskopi gibi tanı yöntemleri ile İLN saptanan hastalarda, KSP'nin sensivite ve spesifitesine yönelik geniş çaplı araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Vinik A.I., Mitchell B.D., Leichter S.B., et al: Epidemiology of the complications of diabetes. In Leslie R.D., Robbins D.C., (eds): Diabetes: clinical science in practice. Cambridge (United Kingdom): Cambridge University Press, 1995. pp. 221-287
- 2- Holzer S.E., Camerota A., Martens L., et al: Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. Clin Ther 1998; 20: pp. 169-181
- 3- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology 1993; 43:817.
- 4- Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, et al. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. Neurology 1995; 45:1115.
- 5- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. Pharmacol Ther 2008; 120:1.
- 6- Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, et al. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: a pilot study. Diabetes Care 2013; 36:3903.
- 7- Yaman M, Uluduz D, Yuksel S, Pay G, Kiziltan ME. The cutaneous silent period in diabetes mellitus. Neurosci Lett 2007;419:258–62.
- 8- Onal MR1, Ulas UH, Oz O, Bek VS, Yucel M, Taslipinar A, Odabasi Z. Cutaneous silent period changes in Type 2 diabetes mellitus patients with small fiber neuropathy Clin Neurophysiol. 2010 May;121(5):714-8. doi: 10.1016/j.clinph.2009.12.024. Epub 2010 Feb 6.
- 9- Byung-Jo Kim , Nan-Hee Kim , Sin Gon Kim , Hakjae Roh , Ha-Rim Park , Moon-Ho Park ,Kun-Woo Park , S. Charles Cho , Yuen T. So . Utility of the cutaneous silent period in patients with diabetes mellitus. Journal of the Neurological Sciences 293 (2010) 1–5

- 10- Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. Arch Neurol 1990;47:659-664.
- 11- American Diabetes Association Standards Of Medical Care In Diabetes—2017
- 12- Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2015
- 13- Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması Sonuçları. 2011; Available from: http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf
- 14- Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet 2006;
- 15- Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet 2008;
- 16- Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet 2009;374:1677–1686
- 17- IV. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. Diabetes Care 5.
- 18- Jacobs S, Hatmon EB, Bousley C. et al. A priori-defined diet quality indexes and risk of type 2 diabetes: the Multiethnic Cohort. Diabetologia 2015;
- 19- Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. Lancet 2014;
- 20- Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. J Nutr 2012;142
- 21- Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N, et al. PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. Diabetes Care 2011;34:14–19

- 22- Salas-Salvado J, Guasch-Ferre M, Lee CH, Estruch R, Clish CB, Ros E. Protective effects of the Mediterranean diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome. *J Nutr* 2016;jn218487
- 23- Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:491–500
- 24- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1):S81–S90
- 25- Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med* 2004;164:1925–1931
- 26- Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2014;133:938–945
- 27- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–1334
- 28- WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.
- 29- Sarkar U, Fisher L, Schillinger D. Is self-efficacy associated with diabetes self-management across race/ethnicity and health literacy? *Diabetes Care* 2006;29:823–829
- 30- King DK, Glasgow RE, Toobert DJ, et al. Self-efficacy, problem solving, and social environmental support are associated with diabetes self-management behaviors. *Diabetes Care* 2010;33:751–753
- 31- Raz I, Wilson PWF, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381–386
- 32- Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care* 2014;37:1048–1051

- 33- Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1568–1573.
- 34- Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al. Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010;33:1090–1096
- 35- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15: 815-992
- 36- Hamman RF, Mayer EJ, Moo-Young GA, Hildebrandt W, Marshall JA, Baxter J. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in non-Hispanic whites and Hispanics with NIDDM. San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes* 1989;38:1231-7.
- 37- Haffner SM, Mitchell BD, Pugh JA, et al. Proteinuria in Mexican Americans and non-Hispanic whites with NIDDM. *Diabetes Care* 1989;12:530-6.
- 38- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321: 405-412.
- 39- International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40:155–157
- 40- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a work-group of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384–1395
- 41- American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:573-579

- 42- Türkiye İstatistik Kurumu
<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=18855>
- 43- Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischemia: Role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1433–1437
- 44- Ross R. Atherosclerotic coronary heart disease. *The Heart*. Seventh Ed. 1990; 877–892
- 45- Al-Rajeh SM, Larbi EB, Al-Freihi H, Ahmed K, Muhana F, Bademosi O: A clinical study of stroke. *East Afr Med J* 66 (3):183-191, 1989.
- 46- Jesse W, Victoria B, Michael K, Weisberg JH, Jacobson factors contributing to stroke in patients with atherosclerotic disease of the great vessels, The role of diabetes *Stroke* 14:709-712, 1983
- 47- Mortel KF, Meyer JS, Smis PA, McClintic K: Diabetes mellitus as a risk factor for stroke. *South Med J* 83(3):904-911, 1990.
- 48- Association of Alzheimer disease pathology with abnormal lipid metabolism: The Hisayama Study. T. Matsuzaki, K. Sasaki, J. Hata, Y. Hirakawa, K. Fujimi, T. Ninomiya, S. O. Suzuki, S. Kanba, Y. Kiyohara, T. Iwaki. *Neurology*, 2011; 77 (11): 1068.
- 49- Kreines K, Johnson E, Albrink M, Knatterud GL, Levin ME, Lewitan A, et al. The course of peripheral vascular disease in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:235-243
- 50- Abbot RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: Experiences from the Framingham study, *AJM* 1990; 88:376–381
- 51- Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37:2864–2883
- 52- National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150
- 53- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.

- 54- Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-8.
- 55- Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258–268
- 56- Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998;31:947–953
- 57- Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2005;112:799–805
- 58- Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121:2443–2451
- 59- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853
- 60- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986
- 61- ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233–244
- 62- Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group, Gubitosi-Klug RA, Sun W, et al. Effects of prior intensive insulin therapy and risk factors on patient-reported visual function outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:137–145

- 63- The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 1976;81:383–396
- 64- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–1806
- 65- Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789–801
- 66- Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011; 34:2220.
- 67- Sinnreich M, Taylor BV, Dyck PJ. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *Neurologist*. 2005;11:63–79.
- 68- Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy. *Continuum*. 2012;18:60–84. This is an excellent and detailed review of DN.
- 69- Tracy JA, Engelstad JK, Dyck PJ. Microvasculitis in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009;11:44–8.
- 70- Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J*. 2006;82:95–100.
- 71- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285–93.
- 72- Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Opin Neurol*. 2012;25:536–41.
- 73- Dyck PJ, Albers JW, Anderson H, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definitions, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:620–8. This is an important 2009 Toronto consensus statement updating research on and clinical definitions of diabetic DSP.
- 74- Mackenzie K, DeLisa JA. Distal sensory latency measurement of the superficial radial nerve in normal adult subjects. *Arch Phys Med Rehabil*. 1981;62:31–4.
- 75- Tesfaye S, Kempler P. Painful diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2005;48:805–7.

- 76- Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 2001;24:1225-1228.
- 77- Smith AG, Ramachandran P, Tripp S, Singleton JR. Epidermal nerve innervation in impaired glucose and diabetes-associated neuropathy. *Neurology* 2001;57:1701-1704.
- 78- Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch P. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol* 2006;63:1075-1079.
- 79- Ak B, Oflazolu B, Tanrıda T, Yitmen , Us Ö. Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:563-569
- 80- Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;60:108-111.
- 81- Al-Shekhlee A, Chelimsky TC, Preston D. Review: small fiber neuropathy. *The Neurologist* 2002;8:237-253.
- 82- Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleve Clin J Med*. 2009;76:297–305. This article is a good review of the symptoms and diagnosis of small fiber neuropathy.
- 83- Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*. 2004;27:2942–7.
- 84- Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes center. The DiaCAN Multicenter Study Group. *Diabetes Metab* 1993;19:143-151
- 85- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579
- 86- Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578–1584

- 87- Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, et al. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *J Am Coll Cardio* 2013;61:447–454
- 88- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419–430
- 89- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RAC. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD007543
- 90- CDC Study Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416–423
- 91- Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010;33:1090–1096
- 92- Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). *Circulation* 2009;119:2886–2893
- 93- Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:341–50.
- 94- Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, et al. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2009;58:1634–40.
- 95- Pearsall AW, Russell Jr GV. Ipsilateral clavicle fracture, sternoclavicular joint subluxation, and long thoracic nerve injury: an unusual constellation of injuries sustained during wrestling. *Am J Sport Med*. 2000;28:904–8.
- 96- Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005;48:164–71.

- 97- Stella P, Ellis D, Maser RE, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes. Incidence and predictors. *J Diabetes Complicat.* 2000;14:1–6.
- 98- Saleh A, Roy Chowdhury SK, Smith DR, et al. Ciliary neurotrophic factor activates NF- κ B to enhance mitochondrial bioenergetics and prevent neuropathy in sensory neurons of streptozotocin-induced diabetic rodents. *Neuropharmacology.* 2013;65:65–73.
- 99- O'Brien PD, Hinder LM, Sakowski SA, Feldman EL. ER stress in diabetic peripheral neuropathy: a new therapeutic target. *Antioxid Redox Signal.* 2014. doi:10.1089/ars.2013.5807.
- 100- Vincent AM, McLean LL, Backus C, et al. Short-term hyperglycemia produces oxidative damage and apoptosis in neurons. *FASEB J.* 2005;19:638–40.
- 101- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54:1615–25.
- 102- Vincent AM, Russell JW, Low P, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev.* 2004;25:612–28.
- 103- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008;120:1–34.
- 104- Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, et al. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol.* 2011;7: 573–83.
- 105- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414:813–20.
- 106- Pacher P, Liaudet L, Soriano FG, et al. The role of poly(ADP-ribose) polymerase activation in the development of myocardial and endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes.* 2002;51:514–21.
- 107- Kellogg AP, Wiggins TD, Larkin DD, et al. Protective effects of cyclooxygenase-2 gene inactivation against peripheral nerve dysfunction and intraepidermal nerve fiber loss in experimental diabetes. *Diabetes.* 2007;56:2997–3005.
- 108- Stavniichuk R, Shevalye H, Lupachyk S, et al. Peroxynitrite and protein nitration in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014. doi:10.1002/dmrr.2549.

- 109- Cameron NE, Cotter MA, Jack AM, et al. Protein kinase C effects on nerve function, perfusion, Na⁺, K⁺-ATPase activity and glutathione content in diabetic rats. *Diabetologia*. 1999;42:1120–30.
- 110- O'Brien PD, Hinder LM, Sakowski SA, Feldman EL. ER stress in diabetic peripheral neuropathy: a new therapeutic target. *Antioxid Redox Signal*. 2014. doi:10.1089/ars.2013.5807.
- 111- Urano F, Wang X, Bertolotti A, et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science*. 2000;287:664–6.
- 112- Timmins JM, Ozcan L, Seimon TA, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II links ER stress with Fas and mitochondrial apoptosis pathways. *J Clin Invest*. 2009;119:2925–41.
- 113- Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, et al. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid- β . *Nature*. 2000;403:98–103.
- 114- 114-Cameron NE, Cotter MA, Low PA. Nerve blood flow in early experimental diabetes in rats: relation to conduction deficits. *Am J Physiol*. 1991;261:E1–8.
- 115- Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1997;46 Suppl 2:S38–42.
- 116- Sima AA, Zhang W, Grunberger G. Type 1 diabetic neuropathy and C-peptide. *Exp Diabetes Res*. 2004;5:65–77.
- 117- Hinder LM, Vincent AM, Hayes JM, et al. Apolipoprotein E knockout as the basis for mouse models of dyslipidemia-induced neuropathy. *Exp Neurol*. 2013;239:102–10.
- 118- Vincent AM, Hayes JM, McLean LL, et al. Dyslipidemia-induced neuropathy in mice: the role of oxLDL/LOX-1. *Diabetes*. 2009;58: 2376–85.
- 119- Hinder LM, Vivekanandan-Giri A, McLean LL, et al. Decreased glycolytic and tricarboxylic acid cycle intermediates coincide with peripheral nervous system oxidative stress in a murine model of type 2 diabetes. *J Endocrinol*. 2013;216:1–11.

- 120- Cameron NE, Cotter MA. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. *CurrDrug Targets*. 2008;9:60–7.
- 121- Wang Y, Schmeichel AM, Iida H, et al. Enhanced inflammatory response via activation of NF- κ B in acute experimental diabetic neuropathy subjected to ischemia-reperfusion injury. *J Neurol Sci*. 2006;247:47–52.
- 122- Saleh A, Roy Chowdhury SK, Smith DR, et al. Ciliary neurotrophic factor activates NF-B to enhance mitochondrial bioenergetics and prevent neuropathy in sensory neurons of streptozotocin-induced diabetic rodents. *Neuropharmacology*. 2013;65:65–73.
- 123- Chowdhury SK, Zherebitskaya E, Smith DR, et al. Mitochondrial respiratory chain dysfunction in dorsal root ganglia of streptozotocin-induced diabetic rats and its correction by insulin treatment. *Diabetes*. 2010;59:1082–91.
- 124- Ma J, Farmer KL, Pan P, et al. Heat shock protein 70 is necessary to improve mitochondrial bioenergetics and reverse diabetic sensory neuropathy following KU-32 therapy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;348:281–92.
- 125- Fernyhough P, Roy Chowdhury SK, Schmidt RE. Mitochondrial stress and the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2005;5:39–49.
- 126- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86. This pivotal trial demonstrated the benefit of intensive glucose control in delaying neuropathy in type 1 diabetes and changed the standard of diabetes care.
- 127- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol*. 1995;38:869–80.
- 128- Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *Diabetes Care*.

- 2010;33:1090–6. The importance of early and tight glucose control is reflected in long-term protection against DSP in type 1 diabetes.
- 129- Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, et al. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37:31–8.
 - 130- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6, CD007543.
 - 131- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43: 817–24.
 - 132- Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., et al: The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43: pp. 817-824
 - 133- Barohn RJ, Sahenk Z, Warmolts JR, et al. The Bruns-Garland syndrome (diabetic amyotrophy). Revisited 100 years later. *Arch Neurol*. 1991;48:1130–5.
 - 134- Taylor BV, Dunne JW. Diabetic amyotrophy progressing to severe quadriparesis. *Muscle Nerve*. 2004;30:505–9.
 - 135- Watanabe K., Hagura R., Akanuma Y., et al: Characteristics of cranial nerve palsies in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10: pp. 19-27
 - 136- Perkins B., Olaleye D., and Brill V.: Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2002; 25: pp. 565-569
 - 137- Vinik A.I., Pittenger G.L., Milicevic Z., et al: Autoimmune mechanisms in the pathogenesis of diabetic neuropathy. In Eisenbarth R.G., (eds): *Molecular mechanisms of endocrine and organ specific autoimmunity*, 1st edition. Georgetown, Texas: Landes Company, 1998. pp. 217-251
 - 138- View In Article137- Steck A.J., and Kappos L.: Gangliosides and autoimmune neuropathies: classification and clinical aspects of autoimmune neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: pp. 26-28

- 139- Massie R, Mauermann ML, Staff NP, et al. Diabetic cervical radiculoplexus neuropathy: a distinct syndrome expanding the spectrum of diabetic radiculoplexus neuropathies. *Brain*.2012;135:10–88.
- 140- Younger DS. Diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy: a postmortem studied patient and review of the literature. *J Neurol*.2011;258:1364–7. This is a case report of DRPN, but one of the few to include a postmortem evaluation.
- 141- Wada Y, Yanagihara C, Nishimura Y, et al. A case of diabetic amyotrophy with severe atrophy and weakness of shoulder girdle muscles showing good response to intravenous immune globulin. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75:107–10.
- 142- Sharma KR, Cross J, Farronay O, et al. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol*. 2002;59:758–65.
- 143- De Sousa EA, Chin RL, Sander HW, et al. Demyelinating findings in typical and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: sensitivity and specificity. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009;10:163–9.
- 144- Laughlin RS, Dyck PJ, Melton III LJ, et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology*.2009;73:39–45.
- 145- Dabby R, Sadeh M, Lampl Y, et al. Acute painful neuropathy induced by rapid correction of serum glucose levels in diabetic patients. *Biomed Pharmacother*. 2009;63:707–9.
- 146- Gemignani F. Acute painful diabetic neuropathy induced by strict glycemic control (“insulin neuritis”): the old enigma is still unsolved. *Biomed Pharmacother*. 2009;63:249–50.
- 147- Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol*. 2010;67:534–41.
- 148- Grewal J, Bril V, Lewis GF, et al. Objective evidence for the reversibility of nerve injury in diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes Care*. 2006;29:473–4.
- 149- Bril V, England JD, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, the American Academy of Neurology,

- and the American Academy of Physical Medicine & Rehabilitation. *Muscle Nerve*. 2011;43:910–7.
- 150- Tesfaye S, Malik R, Harris N, et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia*.1996;39:329–35.
 - 151- Honma H, Podratz JL, Windebank AJ. Acute glucose deprivation leads to apoptosis in a cell model of acute diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2003; 8:65.
 - 152- Ohshima J, Nukada H. Hypoglycaemic neuropathy: microvascular changes due to recurrent hypoglycaemic episodes in rat sciatic nerve. *Brain Res* 2002; 947:84.
 - 153- 153-Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 2015; 138:43.
 - 154- Ertekin C. Diyabetik nöropatiler. Ertekin C, editor. *Sentral ve periferik EMG icinde*. 1. Baskı. İzmir: Meta Basım; 2006; s.212-214.
 - 155- Chao CC, Hsieh SC, Yang WS et al (2007) Glycemic control is related to the severity of impaired thermal sensations in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 23:612–620
 - 156- Loseth S, Stalberg E, Jorde R, Mellgren SI (2008) Early diabetic neuropathy: thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies. *J Neurol* 255:1197–1202
 - 157- Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK (2006) The level of small nerve fiber dysfunction does not predict pain in diabetic neuropathy: a study using quantitative sensory testing. *Clin J Pain* 22:261–265
 - 158- Mueller D, Obermann M, Koeppen S et al (2010) Electrically evoked nociceptive potentials for early detection of diabetic small-fiber neuropathy. *Eur J Neurol* 17:834–841
 - 159- Veves A, Akbari CM, Primavera J et al (1998) Endothelial dysfunction and the expression of endothelial nitric oxide synthetase in diabetic neuropathy, vascular disease, and foot ulceration. *Diabetes* 47:457–463
 - 160- Caselli A, Spallone V, Marfi a GA et al (2006) Validation of the nerve axon reflex for the assessment of small nerve fibre dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:927–932

- 161- Green AQ, Krishnan ST, Rayman G (2009) C-fiber function assessed by the laser doppler imager flare technique and acetylcholine iontophoresis. *Muscle Nerve* 40:985–991
- 162- Green AQ, Krishnan S, Finucane FM, Rayman G (2010) Altered C-fiber function as an indicator of early peripheral neuropathy in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 33:174–176
- 163- Krishnan ST, Rayman G (2004) The LDI flare: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2930–2935
- 164- Krishnan ST, Quattrini C, Jeziorska M, Malik RA, Rayman G (2009) Abnormal LDI flare but normal quantitative sensory testing and dermal nerve fiber density in patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 32:451–455
- 165- Lauria G, Lombardi R, Camozzi F, Devigili G (2009) Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology* 54:273–285
- 166- Smith AG, Howard JR, Kroll R et al (2005) The reliability of skin biopsy with measurement of intraepidermal nerve fiber density. *J Neurol Sci* 228:65–69
- 167- Bakkers M, Merkies IS, Lauria G et al (2009) Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology* 73:1142–1148
- 168- Lauria G, Bakkers M, Schmitz C et al (2010) Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst* 15:202–207
- 169- Panoutsopoulou IG, Wendelschafer-Crabb G, Hodges JS, Kennedy WR (2009) Skin blister and skin biopsy to quantify epidermal nerves: a comparative study. *Neurology* 72:1205–1210
- 170- Vlckova-Moravcova E, Bednarik J, Dusek L, Toyka KV, Sommer C (2008) Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve* 37:50–60
- 171- Devigili G, Tugnoli V, Penza P et al (2008) The diagnostic criteria for small fiber neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 131:1912–1925
- 172- Nebuchennykh M, Loseth S, Lindal S, Mellgren SI (2009) The value of skin biopsy with recording of intraepidermal nerve fiber density and quantitative

- sensory testing in the assessment of small fiber involvement in patients with different causes of polyneuropathy. *J Neurol* 256:1067–1075
- 173- England JD, Gronseth GS, Franklin G et al (2009) Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence- based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 72:177–184
 - 174- Lauria G, Hsieh ST, Johansson O et al (2010) European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 17:903–912, e944–909
 - 175- Russell JW, Karnes JL, Dyck PJ (1996) Sural nerve myelinated fiber density differences associated with meaningful changes in clinical and electrophysiologic measurements. *J Neurol Sci* 135:114–117
 - 176- Bril V, Perkins BA (2002) Validation of the Toronto clinical scoring system for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 25:2048–2052
 - 177- Thrainsdottir S, Malik RA, Rosen I et al (2009) Sural nerve biopsy may predict future nerve dysfunction. *Acta Neurol Scand* 120:38–46
 - 178- Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG et al (2005) Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia* 48:578–585
 - 179- Bevilacqua NJ, Rogers LC, Malik RA, Armstrong DG (2007) Technique of the sural nerve biopsy. *J Foot Ankle Surg* 46:139–142
 - 180- Tavakoli M, Marshall A, Pitceathly R et al (2009) Corneal confocal microscopy: A novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic small fibre neuropathy. *Exp Neurol* 223(1):245–250
 - 181- Tavakoli M, Marshall A, Thompson L et al (2009) Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with Fabry disease. *Muscle Nerve* 40:976–984

- 182- Hossain P, Sachdev A, Malik RA (2005) Early detection of diabetic peripheral neuropathy with corneal confocal microscopy. *Lancet* 366:1340–1343
- 183- Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M et al (2007) Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes* 56:2148–2154
- 184- Kim HC, Cho YJ, Ahn CW et al (2009) Nerve growth factor and expression of its receptors in patients with diabetic neuropathy. *Diabet Med* 26:1228–1234
- 185- Messmer EM, Schmid-Tannwald C, Zapp D, Kampik A (2010) In vivo confocal microscopy of corneal small fiber damage in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248:1307–1312
- 186- Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2002;26:173-188.
- 187- Rawitz JM. Autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve* 1997;20:919-937.
- 188- Oh SJ. Special nerve conduction techniques. pp. 447-503, *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies*. 3th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- 189- Bertorini TE. Sensory nerve conduction studies. Ed: Kimura J, *Peripheral Nerve Diseases*. Volume 7, pp. 155-176, Elsevier Health Sciences, 2006.
- 190- Ertekin C. Refleksoloji ve geç yanıtlar. s. 777-845, *Santral ve Periferik EMG*. Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, İzmir, 2006.
- 191- Chelmsky T. Tests of sweating in neurologic disorders. American Academy of Neurology, 60th annual meeting, Chicago, April 12-19, 2008.
- 192- Illigens BMW, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Auton Res* 2008 Nov 6
- 193- Toyokura, M. and H. Takeda, Waveform of sympathetic skin response in diabetic patients. *Clinical neurophysiology*, 2001. 112(7): p. 1229-1236.
- 194- Tzeng SS, Wu ZA, Chu FL. The latencies of sympathetic skin responses. *Eur Neurol* 1993;33:65-68.
- 195- Arunodaya GR, Taly AB. Sympathetic skin response: a decade later. *J Neurol Sci* 1995;129:81-89.

- 196- Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:902-908.
- 197- Braune HJ, Horter C. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients. *J Neurol Sci* 1996;138:120-124.
- 198- Low PA. Evaluation of sudomotor function. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1506-1513.
- 199- Bril V, Nyunt M, Ngo M (2000) Limits of the sympathetic skin response in patients with diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 23:1427–1430
- 200- Tentolouris N, Marinou K, Kokotis P, Karanti A, Diakoumopoulou E, Katsilambros N (2009) Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes. *Diabet Med* 26:302–305
- 201- Al-Moallem MA, Zaidan RM, Alkali NH (2008) The sympathetic skin response in diabetic neuropathy and its relationship to autonomic symptoms. *Saudi Med J* 29:568–572
- 202- Sletten DM, Kimpinski K, Weigand SD, Low PA (2010) Comparison of a gel versus solution-based vehicle for the delivery of acetylcholine in QSART. *Auton Neurosci* 158:123-126
- 203- Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA (2006) Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve* 34:57–61
- 204- Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulton AJ, Malik RA (2008) The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 51:1046–1050
- 205- Spallone V, Morganti R, Siampli M et al (2009) Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. *Diabet Med* 26:686–692
- 206- Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Kotsiou S, Maltezos EA (2010) Prospective study on the use of the indicator test neuropad[®] for the early diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119(2):122–125

- 207- Gibbons CH, Illigens BM, Wang N, Freeman R (2009) Quantification of sweat gland innervation: a clinical-pathologic correlation. *Neurology* 72:1479–1486
- 208- Bannister R. *Autonomic Failure*. New York, NY: Oxford University Press Inc; 1983.
- 209- Low PA. Quantitation of autonomic responses. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, eds. *Peripheral Neuropathy*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1984.
- 210- McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system, II: investigation and treatment. *Ann Neurol*. 1987;21:519-529.
- 211- Robertson D, Goldberg MR, Onrot J, et al. Isolated failure of autonomic noradrenergic neurotransmission. *N Engl J Med*. 1986;314:1494-1497.
- 212- McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system, I: pathophysiology and clinical features. *Ann Neurol*. 1987;21:419-430.
- 213- Low PA. Autonomic neuropathy. *Semin Neurol*. 1987;7:49-57
- 214- Johnson RH, Lambie DG, Spalding JMK. *Neurocardiology*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1984
- 215- Persson A, Solders G. R-R variations: a test of autonomic dysfunction. *Acta Neurol Scand*. 1983;67:285-293
- 216- Lloyd-Mostyn RH, Watkins PJ. Defective innervation of the heart in diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J*. 1975;3:15-17.
- 217- Sundqvist G, Almer L-O, Lilya B. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br Med J*. 1979;1:924-925.
- 218- Hilstead J, Jensen SB. A simple test for autonomic neuropathy in juvenile diabetics. *Acta Med Scand*. 1971;205:385-387
- 219- Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;49(193):95-108.
- 220- Schonauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J, Schonauer U, Thiele H. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:336-344.
- 221- Chelimsky T. Small fiber neuropathy. American Academy of Neurology, 60th annual meeting, Chicago, April 12-19, 2008.
- 222- Floeter MK. Cutaneous silent periods. *Muscle Nerve* 2003;28:391-401.

- 223- 223-Oh SJ. Special nerve conduction techniques. pp. 447-503, Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies. 3th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- 224- Uncini A, Kuirai T, Gluck B, Pullman S. Silent period induced by cutaneous stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:344-352.
- 225- Serrao M, Parisi L, Pierelli F, Rossi P. Cutaneous afferents mediating the cutaneous silent period in the upper limbs: evidences for a role of low-threshold sensory fibers. *Clin Neurophysiol* 2001;112:2007-2014.
- 226- Inghilleri M, Cruccu G, Argenta M, Polidori L, Manfredi M. Silent period in upper limb muscles after noxious cutaneous stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:109-115.
- 227- Leis AA, Stetkarova I, Beric A, Stokic DS. Spinal motor neuron excitability during cutaneous silent period. *Muscle Nerve* 1995;18:1464-1470.
- 228- Manconi FM, Syed NA, Floeter MK. Mechanisms underlying spinal motor neuron excitability during cutaneous silent period. *Muscle Nerve* 1998;21:1256-1264.
- 229- Logigian EL, Plotkin GM, Shefner JM. The cutaneous silent period is mediated by spinal inhibitory reflex. *Muscle Nerve* 1999;22:467-472.
- 230- Leis AA. Cutaneous silent period. *Muscle Nerve* 1998;21:1243-1245.
- 231- Gilio F, Bettolo CH, Conte A, Iacovelli E, Frasca V, Serrao M, Giacomelli E, Gabriele M, Prencipe M, Inghilleri M. Influence of the corticospinal tract on the cutaneous silent period: A study in patients with pyramidal syndrome. *Neurosci Lett* 2008;433:109-113.
- 232- Leis AA, Stokic DS, Fuhr P, Kofler M, Kronenberg MF, Wissel J, Glocker FX, Seifert C, Stetkarova I. Nociceptive fingertip stimulation inhibits synergistic motor neuron pools in the human upper limb. *Neurology* 2000;55:1305–1309.
- 233- Svilpauskaite J, Truffert A, Vaiciene N, Magistris MR. Electrophysiology of small peripheral nerves in man. A study using the cutaneous silent period. *Medicina (Kaunas)* 2006;42:300-313.
- 234- Tatarolu C, Uluda B, Karapinar N, Bademkiran F, Ertekin C. Cutaneous silent periods of the vastus medialis evoked by the stimulation of lateral femoral cutaneous nerve. *Clin Neurophysiol* 2005;116:1335-1341

- 235- Aurora SK, Ahmad BK, Aurora TK. Silent period abnormalities in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1998;21:1213–1215.
- 236- Shefner JM, Logigian EL. Relationship between stimulus strength and the cutaneous silent period. *Muscle Nerve* 1993;16:278–82.
- 237- Osio M, Zampini L, Muscia F, Valsecchi L, Comi C, Cargnel A, et al. Cutaneous silent period in human immunodeficiency virus-related peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004;9:224–31.
- 238- Corsi FM, Fausti S, Serrao M, Casali C, Parisi L, Piazza G. Electromyographic mixed nerve and cutaneous silent period in evaluating the A-delta fibres in a patient with hereditary sensory-autonomic neuropathy. *Funct Neurol* 2002;17:31–4.
- 239- Syed NA, Sandbrink F, Luciano CA, Altarescu G, Weibel T, Schiffmann R, et al. Cutaneous silent periods in patients with Fabry disease. *Muscle Nerve* 2000;23: 1179–86.
- 240- Kofler M, Frohlich K, Saltuari L. Preserved cutaneous silent periods in severe entrapment neuropathies. *Muscle Nerve* 2003;28:711–4.
- 241- Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, Litchy WC, Low PA, Melton LJ. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: re-assessments of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992;42:1164-1170.
- 242- Khoharo HK, Abdul Waheed H. QTc-interval, heart rate variability and postural hypotension as an indicator of cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. *Journal of Pakistan Medical Association* 2012; 62: 328-31.
- 243- Tentolouris N1, Marinou K, Kokotis P, Karanti A, Diakoumopoulou E, Katsilambros N. Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes. *Diabet Med.* 2009 Mar;26(3):302-5. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02677.x.

FORMLAR

EK-1

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU

"TİP 2 DİYABET MELLİTUSLU HASTALARDA İNCE LİF NÖROPATİSİ VARLIĞININ KUTANÖZ SESSİZ PERİYOT, R-R İNTERVAL DEĞİŞKENLİĞİ VE SEMPATİK DERİ YANITI YÖNTEMLERİ İLE ARAŞTIRILMASI ” adlı klinik çalışmanın amacı hastaların yaşam kalitesinin ve bununla ilişkili durumların belirlenip uygun tedavi yöntemleri ile iyileştirilmesi amaçlanmıştır. Bu araştırma sırasında kliniğimiz Elektrofizyoloji laboratuvarına EMG incelemesi için başvuran Tip 2 Diyabet tanılı hastalara tarafımdan Nöroloji uzmanı denetiminde ince lif nöropatisi varlığını ve sıklığını R-R interval değişikliğini, sempatik deri yanıtı, kutanöz sessiz periyot, üst ve alt ekstremitelerde duysal ve motor ileti çalışmaları, ileti çalışılan motor sinirlerin F yanıtları, nöropati semptom skoru ve LANSS ağrı skalası kullanarak ve R-R interval, sempatik deri yanıtı, kutanöz sessiz periyot, üst ve alt ekstremitelerdeki motor ve duysal ileti çalışmalarını incelenen motor sinirlerdeki F yanıtlarını gönüllülerde de uygulayarak karşılaştırılmasını planladık.

EMG incelemesinde kol, bacak veya diğer vücut kısımlarında seçilen bazı sinirler, deri üzerine yerleştirilen bir elektrot aracılığı ile elektrik akımı verilerek uyarılır. Elektrik akımı verildiği yerde hoşla gitmeyen fakat dayanılabilir bir his oluşturur. Verilen uyarı ile sinirde ortaya çıkan elektriksel aktiviteler çeşitli şekillerde ölçülür. Bir EMG incelemesi sırasında genellikle böyle 5-10 sinirden ölçüm yapılır.

Testlerin uygulanması sırasında hastanın tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verilecektir. Bu klinik araştırmanın bilime ve tıba katkısı doğrudan olup hastanın memnuniyetini ve yaşam standartını yükseltmek, yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek durumları ortadan kaldırmak ve hastalığın neden olduğu maliyeti azaltmak amaçlanmıştır.

Çalışmamız 4 ile 6 ay arasında devam edecek olup yaklaşık 40 hasta ile 20 gönüllü kontrol grubu araştırmaya dahil edilecektir. Gönüllü araştırmaya katılmayı red etme hakkına sahiptir. Gönüllü istediği anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı bırakılabilecektir. Gönüllünün araştırmayı kabul etmemesi durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılması veya çıkması halinde, hastalığı ile ilgili tedavisinde bir aksama olmayacaktır. Gönüllü araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyecektir ayrıca kendisine de bir ödeme yapılmayacaktır. Gönüllüden herhangi bir numune alınmayacaktır. Gönüllünün her türlü kimlik bilgileri gizli tutulacaktır.

Sayın Dr. Mutlu MERCAN tarafından, Nöroloji uzmanı Dr. Sefer GÜNAYDIN denetiminde Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniği /EMG laboratuvarında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili

yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Mutlu MERCAN’i, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği ve 0212 5294400/1452 nolu telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

Yardımcı araştıracının Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi

EK-2

LANSS AĞRI SKALASI (Leeds Assessment of Neuropathic symptoms and Signs)

AĞRI ANKETİ

Aşağıdaki soruları yanıtlarken: Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızın nasıl olduğunu düşünün, Yapılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam uyup uymadığını belirtin.

1) Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan duygular oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum. (0)

b. EVET- Bunları yoğun olarak hissediyorum. (5)

2) Ağrılı bölgede cildinizin normalden farklı bir renk ve görünümü var mı? Bu görünüm benekli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor. (0)

b. EVET- Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor. (5)

3) Ağrınız o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgemde anormal bir duyarlılık yok (0)

b. EVET- İlgili cilt bölgemde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var (3)

4) Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor. (0)

b. EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (2)

5) Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir değişiklik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Böyle bir farklılık hissetmiyorum. (0)

b. EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (1)

DUYU DEĞERLENDİRMESİ

1) ALLODİNİ: Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye, ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır.

a. HAYIR- İki bölgede duyu normal. (0)

b. EVET- Ağrılı bölgede allodini var.(5) (ağrılı olmayan bölge normal)

2) PİN-PRİCK Eşik Değerinde Değişiklik (PPT) Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23g (mavi) bir iğne 8iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) hafifçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır.

Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his/duygu varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PTT) veya çok ağrılı bir his (düşük PTT), PTT değişmiştir.

Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.

a. HAYIR- İki bölgede de eşit his/ duygu/ algılama. (0)

b. EVET- Ağrılı bölgede PPT farklı his /duygu/ algılama. (3)

PUANLAMA: Toplam puanı elde etmek için, duyuusal tanımlamalar ve değerlendirmelerin parantez içindeki puanları toplanır. TOPLAM PUAN (en çok 24)
Eğer toplam puan <12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaz. Eğer toplam puan ≥ 12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaktadır.

EK-3**NÖROPATİ SEMPTOM SKORU:**

Semptom varlığında 1, yokluğunda 0 puan verilir.

1. Adale kuvvetsizliği semptomları**A. Bulbar**

1. Ekstraokuler
2. Fasial
3. Dil
4. Boğaz

B. Ekstremiteler

5. Omuz çevresi
6. El
7. Gluteus ve uyluk
8. Bacaklar ve ayaklar

2. Duyu değişiklikleri**A. Negatif semptomlar**

9. Ağızdaki objeleri tanımlayamama
10. Eldeki objeleri tanımlayamama
11. Yürümede düzensizlik

B. Pozitif semptomlar

12. Herhangi bir yerde hissizlik, karıncalanma, uyuşukluk
13. Herhangi bir yerde ağrı (yanma, derin sancı, hassasiyet)

3. Otonomik semptomlar

14. Postural baygınlık hissi
15. Erkeklerde impotans
16. idrar kontrolünün kaybı
17. Gece ishali

ETİK KURUL ONAYI



S.B. HASEKİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 2 Diyabetik Hastalarda İnce Lif Nöropatisi Varlığını Kutanoöz Sessiz Peryot, R-R Interval Ve Sempatik Deri Yanıtı Yöntemleri İle Araştırmak			
	VARSA ARAŞTIRMA PROTOKOL/PLAN KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Mutlu Mercan			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Klinik araştırma			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Prospektif, kontrollü, gözlemsel			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	



S.B. HASEKİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYolojik MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTU/GÖNÜLLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:426	Tarih: 18.01.2017		
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tem sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

SB HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzm. Dr.Fuat Şar

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Uz.Dr.Fuat ŞAR	Dahiliye	Sağlık Bakanlığı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Şefik DURSUN	Biyofizik	Ösküdar Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Ahmet DİRİCAN	Biyoistatistik ve Tıp Bilgisi	İstanbul Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr. Zeliha Yazıcı	Farmakoloji	İstanbul Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.A. Özlem Çokar	Nöroloji	Sağlık Bakanlığı	E ☐ K ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Macit KOLDAŞ	Biyokimya	Sağlık Bakanlığı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Gönül ŞENGÖZ	Kl. Mikrobiyoloji	Sağlık Bakanlığı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Op.Dr.Gamze Çıtak	Genel Cerrahi	Sağlık Bakanlığı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	



S.B. HASEKİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

Mustafa OSMANOĞLU	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>[Signature]</i>
Saffet Kaan ERTEKİN	Serbest Girişimci	Serbest Girişimci	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>[Signature]</i>

* :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı soyadı:	Mutlu Mercan
A.2.	Doğum tarihi ve yeri:	14.08.1988 Sakarya
A.3.	Yabancı dil bilgisi:	İngilizce
A.4.	Görev yeri:	S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği
A.5.	İletişim bilgileri (e-posta adresi / telefon):	drmutlumercan@gmail.com 05462692137

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz:	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
B.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (yıl olarak):	2012
B.3.	Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz:	Doktor

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz:
	2011-2012: İ.Ü.CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ İNTÖRN DOKTOR 2012-2012: SAKARYA YENİKENT DEVLET HASTANESİ PRATİSYEN HEKİM 2013-2016: TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ 2016-2017: HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ